Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 8. JULI 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 28**

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus den Laboratorien der Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung und der multiplen Sklerose, Hamburg-Eppendorf (Leiter: Prof. Dr. med. *H. Pette*)

Die Virusmeningitiden*)

von H. PETTE

Zusammenfassung: Der Ausbau der virologisch-serologischen Untersuchungsmethoden gibt die Möglichkeit, die Virusmeningitiden artdiagnostisch weitgehend aufzugliedern. Wir kennen eine große Zahl von Viren, die imstande sind, ein meningitisches Syndrom zu erzeugen. Im Vordergrund unserer Betrachtungen stehen die Enteroviren (Polio-, Coxsackie-, ECHO-Viren), von denen einige, soweit wir heute wissen, zum auslösenden Agens einer Meningitis nicht selten in epidemischer Häufung werden können. Hier liegt ein weites Feld für die angewandte virologische Forschung vor uns. Auf die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit des Klinikers mit dem Virologen wird hingewiesen.

Summary: The extension of virologico-serological examination methods makes it possible to clarify, to a large extent, virus meningites diagnostically. We know of a large number of viruses which are capable of producing a meningitic syndrome. In the foreground of our considerations lie the enteroviruses (polio-, Coxsackie-, ECHO-viruses), some of which may become, as far as we know today, the releasing agent of a meningitis, sometimes in epidemic frequency. Here is a broad field of action before us for applied virological research. The necessity of close co-operation between the clinician and the virologist is pointed out.

Résumé: L'élaboration des méthodes d'investigation virolo-sérologiques fournit la possibilité d'élucider dans une très large mesure par un diagnostic spézifique les méningites à virus. L'auteur connaît un grand nombre de virus à même de provoquer un syndrome méningitique. Au premier plan de ses considérations se trouvent les entérovirus (polio, Coxsackie, ECHO) dont quelques-uns, dans la mesure des connaissances actuelles, peuvent souvent devenir l'agent déclencheur d'une méningite à rythme épidémique. Il y a là un champ très vaste pour l'application de la recherche virologique. L'auteur insiste sur la nécessité d'une étroite collaboration du clinicien et du virologue.

Der Fortschritt in der **Artdiagnostik der Virusmeningitiden** und der Virusmeningoenzephalitiden, bedingt durch die Ergebnisse virologisch-serologischer Forschungen wird zweifellos den Kliniker, ganz besonders aber den mikrobiologisch interessierten Neurologen und Pädiater anregen, bei den verschiedenen Formen von klinisch und neuropathologisch definierten Enzephalitiden, bzw. Enzephalomyelitiden und Meningoenzephalitiden eine ätiologisch gesicherte Diagnose anzustreben.

Dem Virologen sind die sero-virologischen Methoden heute zum Allgemeingut geworden, der Nicht-Virologe wird sich zunächst nur für die vom Virologen erhobenen Befunde interessieren; aber er wird nicht umhin können, sich mit der Interpretation dieser Befunde auseinanderzusetzen und dadurch an der weiteren ätiologischen Aufschlüsselung von Enzephalitiden und Meningitiden mitzuwirken. Er muß z. B. wissen, daß er nur dann berechtigt ist, ein in der Gewebekultur oder im Tierversuch isoliertes Virus als Krankheitsursache zu werten, wenn gleichzeitig ein signifikanter Antikörperanstieg im Serum festgestellt wird, wozu mindestens zwei Serumpaare, zwischen der 2. bis 6. Woche nach Krankheitsbeginn entnommen, erforderlich sind. Der Nachweis des Virus gelingt, jedenfalls für die Enteroviren, im allgemeinen aus Fäzes oder Rachenschleim am sichersten in primären Gewebekulturen von Affennieren, von menschlichem Amnion, Hela-Zellen u. a. m. Weit weniger häufig gelingt der Virusnachweis aus dem Liquor, nur gelegentlich bei Polio, weit eher schon bei Coxsackie- und ECHO-Virus-bedingten Infektionen. Die Dauer der Virusausscheidung im Stuhl wird für die einzelnen Viren verschieden angegeben, für die Polioviren bis zu 8—12 Wochen, selten darüber hinaus; bei den Coxsackie- und ECHO-Viren im allgemeinen bis zu 4 Wochen. Die Viruskonzentration im Stuhl ist am höchsten in den ersten 4 Tagen nach Ausbruch der Infektion, in den darauffolgenden Wochen unterliegt die Virusausscheidung gewissen Schwankungen.

Wir konnten an Hand systematischer Untersuchungen in einem Kinderheim, in dem an einer Polio nur zwei Kinder mit leichten Lähmungen und vier mit leichtem Fieber ohne Lähmungen erkrankt waren, zeigen, daß von insgesamt 51 Kindern des Heimes 76% Poliovirus Typ I wochenlang in der eben aufgezeigten Weise ausschieden *(G. Maass)*. Die gleiche Gesetzmäßigkeit fand *Verlinde* für die Ausscheidung von abgeschwächten Polioviren nach oraler Applikation.

*) Nach einem Vortrag im Ärztl. Verein in München am 25. 6. 1959.

2

Der mikrobiologisch interessierte Arzt muß ferner wissen, daß trotz fortlaufender Vervollkommnung der Gewebekulturen der **Tiertest** weiter seinen diagnostischen Wert behält, z. B. für die Isolierung von Coxsackie-Viren die saugende Maus, für die Isolierung von Arthropod-borne-Viren die erwachsene Maus, für Polio der Affe, für Vakzine- und Herpes-Virus das Kaninchen.

Wenn auch die moderne Virusdiagnostik über die ätiologische Klärung des Einzelfalles hinaus eine Aufteilung der neuroviralen Infektionen in verschiedene Gruppen heute bereits ermöglicht, so muß doch der Wunsch des Klinikers, alle Virusmeningitiden und Virus-verdächtigen Enzephalitiden bestimmten Viren als Krankheitserreger zuzuordnen, vorläufig noch unerfüllt bleiben. Neben den Meningitiden bekannter viraler Genese stehen Meningitiden, bei denen wir auf Grund des klinischen Verlaufes auf eine virale Ätiologie glauben schließen zu dürfen, ohne daß es freilich gelingt, das verantwortliche Virus zu isolieren. Keineswegs geht es heute noch an, lediglich von einer aseptischen bzw. abakteriellen Meningitis oder von einer Virusmeningitis schlechthin zu sprechen, es sei denn, daß die sero-virologische Diagnostik wirklich nicht zur Klärung der Ätiologie hat beitragen können. Außer Zweifel steht, daß die Virusmeningitis häufiger vorkommt, als bisher angenommen wurde; man kann sagen, daß sie klinisch um so häufiger diagnostiziert wird, je häufiger man sich zu einer Liquoruntersuchung entschließt. Dies gilt besonders für die Virusmeningitis im Kindesalter *(Kleinschmidt)*.

Nicht auszuschließen ist, daß sich die heute gültige Einteilung der neuroviralen Krankheiten in verschiedene Gruppen durch Erfassung neuer Viren eines Tages ändern kann. Es ist denkbar, daß ein bisher für den Menschen pathogenes Virus allmählich seinen Charakter ändert, indem es nur noch tierpathogen bleibt, ferner, daß ein bisher nur für eine bestimmte Tierspezies pathogenes Virus durch natürliche Blindpassagen für den Menschen pathogen wird, und schließlich auch, daß Misch- oder Doppelinfektionen auftreten, die ein bisher klinisch bekanntes Krankheitsbild abwandeln, wobei aber doch die meningitische Reaktion erhalten bleiben würde. Wieweit immunologische Faktoren des Wirtsorganismus, die Teilimmunisierung, Umweltfaktoren oder Einflüsse von seiten der enteralen Vegetationsgemeinschaften (Bakterien und Pilze) für die Entstehung von Interferenzphänomenen anzuschuldigen sind, ist völlig ungeklärt.

Im älteren Schrifttum wird über ein epidemisches Auftreten von Virusmeningitiden so gut wie nichts berichtet, was aber keineswegs besagt, daß es epidemisch auftretende Virusmeningitiden nicht früher schon gegeben hat. Der Grund liegt vielmehr wohl darin, daß eine Liquordiagnostik erst seit der Jahrhundertwende durchgeführt wird. — Hinzukommt, daß eine Virusmeningitis keineswegs immer ein schweres Krankheitsbild macht und deswegen ohne Liquoruntersuchung oft nicht als solche registriert wird.

In den letzten Jahren haben zunehmend **Enteroviren** (Polio-, Coxsackie- und ECHO-Viren) in den gemäßigten Zonen während der Sommer- und Herbstmonate endemisch und epidemisch fieberhafte Erkrankungen ausgelöst und in der Mehrzahl meningitische, selten flüchtige meningoenzephalitische Syndrome erzeugt. Bei der Polio treten die meningealen Symptome durchweg 2—4 Tage nach der Infektion auf, ähnlich bei den Coxsackie-Meningitiden, bei der Mumps-Infektion wird ein Intervall von 10—24 Tagen angegeben, bei der Meningitis der Coxsackie-B-Gruppe beträgt das Intervall bis zu 20 Tagen. Ähnliche meningitische und meningoenzephalomyelitische Bilder, wie bei der Polio, freilich mit anderer Topik und anderen feingeweblichen Läsionen im ZNS, rufen die sog. Arbor-Viren, d. h. die Viren, die durch Arthropoden übertragen werden, hervor. Es sind u. a. die Viren der russichen Summer-Spring-Enzephalitis, der amerikanischen Ost-West-Pferdeenzephalitis, der West-Nile-, der St.-Louis-, der Murray-Valley- und der japanischen Enzephalitis. Genannt werden müssen hier auch das Virus der Choriomeningitis, die Viren der Herpes- und der Lyssa-Virus-Gruppe, zu der auch das S.V.-Virus von *Schubladse* zu rechnen sind. All diese Viren können eine Enzephalomyelomeningitis, wie auch eine isolierte Meningitis erzeugen.

Es kann heute als erwiesen gelten, daß, wie bei der Polio, sich auch bei anderen neuroviralen Infektionen die Krankheit in einer Virämie erschöpfen und auch inapparent verlaufen kann, d. h., es kommt nicht zum neuralen Befall oder zu einer Meningitis. Die Fälle zeigen bei kurzdauerndem Fieber einen grippeartigen Verlauf ohne pathologischen Liquorbefund, sie werden vielfach als „minor illness" oder als „Sommergrippe" bezeichnet. Das Freibleiben der Meningen kann nur durch eine Liquoruntersuchung gesichert werden.

Genannt werden müssen in diesem Zusammenhang auch die parainfektiösen Enzephalomyelitiden nach Masern, Varizellen, Variola, Grippe, Mumps, nach Vakzination, die ätiologisch und pathogenetisch nur mittelbare Beziehungen zu einer viralen Infektion haben, aber sich im klinischen Aspekt auch rein meningitisch äußern können.

Wir begegnen bei der Virusmeningitis, welcher Ätiologie sie auch sein mag, allen Schweregraden, d. h. neben einer leichten klinisch nur durch den Liquorbefund diagnostizierbaren Meningitis, schwersten Krankheitsformen mit hohen Temperaturen, Nackensteifigkeit und allen sonst bekannten Zeichen einer Meningitis. Zellwerte bis zu mehreren tausend Dritteln, 10—30 000/3 z. B. bei der Coxsackie A-23-Infektion, sind nicht selten zur Beobachtung gekommen. Daß bei einer Meningitis mit einer hohen Pleozytose im Liquor der Meningismus gering sein kann, ist eine jedem Kliniker bekannte Tatsache. Aus dem Zellbild und dem Eiweißgehalt des Liquors allein ist eine Differentialdiagnose gegenüber bakteriellen Meningitiden nicht möglich, kann doch der Leukozytengehalt im Liquor auch bei Virusmeningitiden zu Beginn der Krankheit erheblich sein. Immerhin sei bemerkt, daß bei der Polio die Höhe des Leukozytengehaltes prognostisch von Wichtigkeit ist, insofern, als exzessiv hohe Werte auf die Gefahr des Auftretens von Lähmungen hinweisen. Alle Virusmeningitiden klingen verhältnismäßig schnell ab, die Pleozytose kann sich schon innerhalb weniger Wochen, ja sogar Tagen, zur Norm zurückbilden, gelegentlich kann sie sich allerdings auch über viele Wochen und sogar Monate auf wechselnder Höhe halten, ohne daß daraus auf die Möglichkeit von Komplikationen geschlossen werden darf. Während die subjektiven Störungen meist schnell schwinden, bleiben in einer Reihe von Fällen, so z. B. bei der durch Coxsackie A 23 erzeugten Meningitis vegetative Störungen, wie Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, schnelles Ermüden, Neigung zu Schweißausbrüchen, vermehrte Reizbarkeit u. a. m. über Monate bestehen (*v. Oldershausen* und *Grützner* u. a.).

Die Virusmeningitis ist somit, wie die Vielheit ihrer Erreger beweist, nur eine klinische Einheit, ein Syndrom verschiedenartiger Genese. Sie kann als selbständige Krankheit imponieren, doch ist sie stets nur Teilphänomen viraler Allgemeininfektionen, die sich nach Abklingen des virämischen Stadiums in einem Organbefall,

d. h. der Meningen, äußern. Daß hierbei auch andere Organe (Leber, Pankreas, Lungen, Speicheldrüsen, Hoden, quergestreifte Muskulatur, Herzmuskel) beteiligt sein können, ist eine erst in den letzten Jahren gewonnene Erkenntnis. Als Beispiel seien die Coxsackie-B-Infektionen genannt, wo die Typen B 1, 2, 3, 4, 5, außer den Meningen das Myokard und Perikard, insbesondere bei Kleinstkindern, weniger häufiger bei Jugendlichen, schwerst zu schädigen vermögen. Die aus dem Stuhl mittels Gewebekultur isolierten Coxsackie-B-Viren führen, wenn auf saugende Mäuse verimpft, zu Nekrosen im Nackenfett, gelegentlich auch zu Befall des neuralen Parenchyms und oft zu lokalisierten Nekrosen in der quergestreiften Muskulatur.

Im folgenden beschränke ich mich auf die **durch Enteroviren erzeugten Meningitiden.** Allgemein bekannt ist, daß bei der Polio der Lähmungsfall als solcher geradezu eine Ausnahme bildet, vielhundertfach häufiger äußert sich die Krankheit in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Allgemeininfektion mit oder ohne meningeale Reaktion. Was in dieser Beziehung für die Polioviren gilt, hat auch für andere humane Viren Gültigkeit, besonders für die 23 Typen der Coxsackie A-, 5 Coxsackie B-Typen und die 28 Typen der ECHO-Viren; auch hier neben den Fällen mit schwerer Meningitis häufig nur Abortivformen im Sinne einer leichten Allgemeininfektion.

Die Polio-, Coxsackie- und ECHO-Viren, die 1957 von einer Kommission in USA unter der Bezeichnung Enteroviren zusammengefaßt wurden, gelangen auf oralem Wege in den Organismus. Sie können meningitische Syndrome erzeugen, die in epidemischer Häufung auftreten.

Nach den Erfahrungen der letzten Jahre stehen die Coxsackie-Viren mit ihren meningitischen Krankheitsbildern nicht weit hinter den Polioviren zurück. Daß auch ECHO-Viren Meningitiden hervorrufen, ist gesichert. Die Befunde sind allerdings z. Z. noch widersprechend. Einwandfreie Beobachtungen liegen vor bei Meningitisepidemien, bedingt durch ECHO 6, 8 und 16. Statistiken aus früherer Zeit, die sich mit der Epidemiologie von Meningitiden beschäftigen, sind nur mit großer Vorsicht zu werten. Es ist anzunehmen, daß die Coxsackie- und ECHO-Viren schon lange, bevor sie artmäßig bekanntgeworden sind, einen pathogenen Charakter für den Menschen hatten und endemisch und wohl auch in kleineren Epidemien Meningitiden erzeugt haben. Wir selbst haben bereits in den Jahren 1953 und 1954 Fälle von Meningitis gesehen, bei denen Coxsackie A 23 (früher als ECHO 9 registriert) isoliert werden konnte, d. h., bevor es 1955 zu den schweren Epidemien in verschiedenen Ländern Europas gekommen war.

Hübner sagt, daß die ungeahnte Verbreitung, vor allem die große Zahl der verschiedenen Typen von Coxsackie- und ECHO-Viren förmlich zu einem Dilemma bei den Virologen geführt hat. *Kibrick, Melendez* und *Enders*, um nur ein Beispiel anzuführen, konnten im Zeitraum zwischen 1949 und 1954 aus den Fäzes von 300 Patienten 173mal ein Poliovirus isolieren, erhielten aber 72mal einen zytopathogenen Effekt, den sie als durch ECHO-Viren erzeugt gedeutet wissen wollten. In diesem Zusammenhang bedarf es des Hinweises daß durchaus nicht jede Meningitis, die während einer Polioepidemie zur Beobachtung kommt, als zur Polio gehörig anzusehen ist, es sei denn, daß die virologische Diagnostik sie als Polio-bedingt klärt. Es kann als gesichert gelten, daß viel mehr Enteroviren im Darmtrakt des Menschen, besonders in der warmen Jahreszeit, in subtropischen Gebieten vorhanden sind, als man bisher allgemein angenommen hatte. Auch zuzeiten anderer Virusmeningitisepidemien hat nicht jede aseptische Meningitis die Genese des Epidemievirus. Welchen Irrtümern wir hier begegnen können, haben uns vielfältige, an einem großen Einsendungsmaterial gesammelte Erfahrungen gelehrt. Das Schrifttum vermittelt Beobachtungen gleicher Art. Mit Recht hat jüngst *Henigst* gemahnt, mit der Beurteilung der Pathogenität eines ECHO-Virus vorsichtig zu sein.

Es seien hier einige Beispiele von **Virusmeningitisepidemien** aus den letzten Jahren aufgeführt:

1952 explosivartiger Ausbruch von Meningitiden in Australien, verursacht durch Coxsackie B 2- und Coxsackie B 3-Viren; im gleichen Jahr eine Epidemie in Südschweden, verursacht durch Coxsackie B 3, hier kam es gleichzeitig zu Myokarditis und zu Meningoenzephalitis, überwiegend bei Kleinstkindern, während Erwachsene das Bild einer Pleurodynie boten; in Middlesex, England, eine größere Meningitisepidemie, ausgelöst durch ECHO 4; 1954 eine große Meningitisepidemie in Boston, Connecticut und New York, durch ECHO 6 ausgelöst; 1955 berichteten *Archetti* und *Felici* aus Ancona und später aus Forli über eine schwere Meningitisepidemie, erzeugt durch ECHO 9 bzw. Coxsackie A 23; ferner 1956 *Lennartz, Maass* und *Kersting* aus unserem Institut über eine gleiche in Ost- und Westdeutschland aufgetretene schwere Meningitisepidemie mit Virusnachweis in der saugenden Maus nach Inokulation von Liquor und Stuhl. Sie ordneten das Virus den Coxsackie A-Viren zu, wie es neuerdings auch *Dalldorf* und das Komitee für Enteroviren tut, die das Virus als Coxsackie A 23 registrierten. Gleiche Befunde teilten ferner 1956 *Thyrrell* aus Sheffield, *Verlinde* aus Holland und *Wesselen* aus Schweden mit. In dieser Zeit haben ferner zahlreiche deutsche Autoren über gleichartige Meningitisepidemien berichtet (*Hennessen, Wohlrab* und *Höpken, Vivell, Sauthoff* und *Mittelstrass, Odenthal* und *Wunder, Brohl, Lennartz* und *Maass* u. a.). 1956/57 hat *Curnen* in Iowa eine Meningitisepidemie, bedingt durch Coxsackie B 5, beobachtet. In den von ihm untersuchten 327 Familien fand er 96mal eine Meningitis mit Liquorzellwerten von über 2000/3. 1958 brach in Ontario eine durch Coxsackie B 5 erzeugte Meningitisepidemie aus, kombiniert mit Pleurodynie und Perikarditis, dabei wird über Symptome von seiten des ZNS im Sinne einer Enzephalitis berichtet. Demgegenüber berichten *Kibrick* und *Benirschke* über die Sektion eines mit Coxsackie B 3 infizierten Neugeborenen, wo neben einer Myokarditis eine diffuse Myelitis mit verstreuten Herden im Hirn post mortem gefunden wurde. Diese Feststellung gemahnt, in allen Fällen, bei denen der Verdacht einer Coxsackie-Virus-Infektion besteht, eine Virusisolierung aus dem Liquor zu versuchen, wie es bei Coxsackie A 23, A 9, B 3 verhältnismäßig leicht gelingt.

Diese Meningitisepidemien, die nur einen Teil der in den letzten Jahren zur Beobachtung gekommenen Epidemien darstellen, lassen die Schwierigkeiten erkennen, denen der klinisch geschulte Virologe, ebenso wie der virologisch geschulte Kliniker begegnet, wenn es gilt, bei Ausbruch einer Meningitisepidemie ein bestimmtes Virus verantwortlich zu machen. Die Diagnose „aseptische Meningitis" im alten Sinne ist unbefriedigend, und wir dürfen uns mit ihr nicht zufriedengeben.

Bei dem augenblicklichen Stand der Forschung ist nicht zu klären, ob es sich bei einer Virusmeningitis, besonders wenn die Pleozytose im Liquor hoch ist, um einen isolierten Befall der Meningen bei Verschontbleiben des Hirn-Rückenmark-Parenchyms handelt, wie es z. B. bei der Coxsackie-A-23-Infektion und bei der durch ECHO-6 bedingten Bostoner Epidemie den Anschein hatte, oder ob die meningeale Reaktion, vor allem bei geringer Pleozytose im Liquor, nur als Ausdruck

einer Allgemeininfektion zu bewerten ist, die im gleichen Sinne zu deuten wäre, wie die im Anfangsstadium neuroviraler Erkrankungen häufig auftretenden respiratorischen und enteralen Erscheinungen, oder wie die Herpangina bei verschiedenen Coxsackie-A-Infektionen (Typ 2, 4, 5, 6, 8, 9), oder auch wie die Hauteruptionen bis zur Bläschenbildung bei verschiedenen ECHO- und Coxsackie-Virus-Infektionen (ECHO 4, 6, 9, Coxsackie A 9, B 2 und B 5). Mit Sicherheit konnte in den Fällen mit hoher Pleozytose, den richtigen Zeitpunkt vorausgesetzt, regelmäßig das Virus im Liquor nachgewiesen werden, so vor allem beim Coxsackie A 23, Coxsackie A 9 und Coxsackie B 3.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den **durch Arthropod-borne-Viren bedingten meningitischen Krankheitsformen.** *Theiler* und *Casals* haben recht, wenn sie sagen, daß wir hier erst am Anfang der Virusforschung stehen. Da wir von diesen Viren bereits rund 50 serologisch unterscheidbare Typen kennen, aber noch nicht genügend über die Krankheitsformen und auch nicht über die Epidemiologie orientiert sind, rufen sie Kliniker, Epidemiologen, Virologen, Botaniker und Statistiker zu gemeinsamer Arbeit auf. In dieser Teamarbeit gehört, wie ich mit Nachdruck betonen möchte, auch noch der Neuropathologe, dessen Mitarbeit wir bei Bewertung von Läsionen im ZNS keinesfalls entbehren können. *Moritsch* und *Krausler* haben jüngst nachzuweisen versucht, daß die sog. *Schneider*sche Meningitis, die seit 1927 in bestimmten Gebieten Österreichs epidemieartig und auch in den folgenden Jahren immer wieder zu bestimmten Jahreszeiten sporadisch aufgetreten war, durch Arthropod-borne-Viren erzeugt wurde und seither endemisch weiterläuft.

Vor mehr als 20 Jahren hatte ich zur Diskussion gestellt, ob auch das **Herpesvirus** eine isolierte Meningitis erzeugen kann. In letzter Zeit wurden im Schrifttum Fälle mitgeteilt, bei denen das Herpesvirus aus Liquor und Gehirn isoliert wurde, so jüngst von *Herzberg*. Eindrucksvoll ist ein von *Wildi* 1951 mitgeteilter Fall: Bei einem Neugeborenen, das sich bei der Geburt an einem Herpes genitalis der Mutter infiziert hatte und nach Auftreten eines generalisierten Bläschenausschlages auf der Haut wenige Tage später starb, fanden sich histologisch im Hirngrau lokalisierte Entzündungserscheinungen, an denen die Meningen außerordentlich stark beteiligt waren. Es kann kein Zweifel sein, daß eine Infektion des ZNS, besonders der Meningen, mit Herpesviren im Kindesalter häufiger vorkommt, als allgemein angenommen wird. Die Diagnose kann freilich nur durch Nachweis des Virus im Liquor oder im ZNS gesichert werden. Die Untersuchungsmethode der Wahl ist der Gewebekulturtest auf verschiedenen Herpesvirus-sensiblen Substraten aus Bläscheninhalt und aus Liquor oder der Korneatest beim Kaninchen.

Wenn wir davon ausgehen, daß generell jede Infektion, die nach der heutigen Klassifizierung als neuroviral bezeichnet wird, die Meningen, Hirn und Rückenmark prozeßhaft befallen kann, so ist zu diskutieren, ob und bei welchen Gelegenheiten von einer isolierten Virusmeningitis gesprochen werden kann. Bekannt ist, daß es bei bakteriellen Infektionen, z. B. bei Typhus und Pneumonie, nicht selten zu einer meningealen Beteiligung (leichte Pleozytose im Liquor) kommt, die, wenn der Liquor kulturell steril gefunden wird, als sympathische Meningitis im Rahmen einer Allgemeininfektion gewertet wird, während sich bei der echten bakteriellen Meningitis Bakterien im Liquor nachweisen lassen. Ob die Verhältnisse bei den viralen Erkrankungen die gleichen sind, bleibe dahingestellt.

Hinsichtlich der Frage der **Virusausbreitung im ZNS** und der Virusauswirkung auf das zentralnervöse Parenchym bringen uns möglicherweise jüngst von *Mims* veröffentlichte Experimente einen Schritt weiter. Ihm gelang mittels Fluoreszenzmikroskopie der Nachweis von Virus in der Zelle, das er intrazerebral injiziert hatte. Bestimmte Viren vermehrten sich nur in den Zellen, die die Liquorräume begrenzen, z. B. Ependymzellen, nicht aber in Zellen des Parenchyms. Demgegenüber vermehrten sich andere Viren nur in parenchymalen Elementen, nicht aber in den Ependymzellen. *Mims* diskutiert dabei die Möglichkeit, daß Viren, die sich im allgemeinen nur in den Wandzellen der Liquorräume vermehren, nach Inokulation großer Mengen und bei Versagen der Liquor-Hirn-Schranke, in das Parenchym einbrechen und sich jetzt auch hier auswirken können.

Über das histologische Substrat einer isolierten Virusmeningitis ist nichts sicheres bekannt, was sich daraus erklärt, daß diese Meningitiden niemals tödlich enden. In Analogie zu Befunden bei der bakteriellen Meningitis wäre denkbar, daß sich bei einer neuroviralen Infektion der Prozeß mit hohem Zellgehalt im Liquor nicht auf die Meningen beschränkt, sondern daß die Entzündung längs der Gefäße auf die oberflächlichen Hirnschichten gelegentlich übergreift. Wenn das Zentralorgan und seine Häute gleichzeitig vom Prozeß ergriffen werden, wie wir dies bei der experimentell am Affen erzeugten Polio zeigen konnten, müssen wir von einer Meningoenzephalitis oder Enzephalomeningitis sprechen. Nicht bekannt ist, ob der Grad der Virusmultiplikation bei Befall von Meningen und Parenchym für die Prozeßgestaltung mitverantwortlich zu machen ist, so daß gewissermaßen eine potentielle Pathogenität dieser Teile in Abhängigkeit von der Viruskonzentration bestünde.

Im Schrifttum wird zunehmend als sicher hingestellt, daß die Coxsackie- und ECHO-Viren in der Lage sind, nicht nur die Meningen, sondern auch das ZNS prozeßhaft zu schädigen, und der Polio ähnliche Läsionen zu machen. Wir möchten hier auf die Möglichkeit einer **Doppel- bzw. Mischinfektion** hinweisen; ein Problem, dem wir in Zukunft besondere Aufmerksamkeit schenken sollten. Nach unserer Auffassung hat die Vollform der Polio neben dem typischen feinhistologischen Substrat ein sehr charakteristisches Ausbreitungsmuster im ZNS. Wir sollten deshalb bis auf weiteres daran festhalten, daß dieser so charakteristische Prozeß nicht durch andere Viren erzeugt werden kann. Über das Problem der Doppelinfektion wird an Hand experimenteller Befunde an anderer Stelle berichtet werden.

Bei meinen Ausführungen kam es mir darauf an, die Weite des Problems der Virusmeningitiden mit seinen vielen Fragestellungen aufzuzeigen und den Kliniker zu gemahnen, mit dem Virologen Schritt zu halten. Nur eine enge Zusammenarbeit zwischen beiden kann uns hier weiterbringen.

Schrifttum: Archetti, J. u. Felici, A.: Sci. med. ital., 5 (1956), S. 321. — Brohl, I., Helmstaedt, K., Lennartz, H. u. Maass, G.: Z. ärztl. Fortbild. (1957), S. 499. — Curnen, E. C.: 2nd Intern. Poliom. Conf. Copenhagen (1952). — Dalldorf, G.: 4th Intern. Poliom. Conf. Genf (1957). — Henigst, W.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 1022. — Hennessen, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2088. — Hübner, R. J.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 (1957), S. 430. — Kibrick, S., Melendez, L. u. Enders, J. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 67 (1957), S. 311. — Kibrick, S. u. Benirschke, K.: New England J. Med., 255, S. 883. — Kleinschmidt, H. M.: Arch. Kinderheilk., 87 (1941), S. 272. — Lennartz, H., Maass, G. u. Kersting, G.: Klin. Wschr. (1957), S. 327. — Maass, G., Janik, F. u. Hertenstein, Ch.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 2024. — Mims, C. A.: Brit. J. exp. Path., 40 (1959), S. 533. — Moritsch, H. u. Krausler, J.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 1934. — Oldersthal, H. u. Wunder, M.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2090. — v. Oldershausen, H. F. u. Grützner, L.: Berl. Med. (1958), S. 65. — Santhoff, R. u. Mittelstrass, H. K.: Klin. Wschr. (1957), S. 51 u. 311. — Schneider, H.: Wien. med. Wschr., 20 u. 21 (1938). — Schubladse, A. K. i. S. Ja. Gaidomovitch: Z. Mikrobiol. (Moskau), 43 (1954). — Theiler, M. u. Casals, T.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 59. — Thyrrell, D. A. J. u. Snell, B.: Lancet (1956), S. 1028. — Verlinde, J. D.: Discussion at Fourth Intern. Polio-Conf. Genf (1957). — Vivell, O.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 405. — Wildi, E.: Rev. Neurol., 84 (1951), S. 3. — Wohlrab, R. u. Höpken, W.: Medizinische (1957), S. 251.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Pette, Hamburg 13, Rothenbaumchaussee 136.

DK 616.831.9 - 002 - 02 : 616.988

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus dem Taunusheim Bundesbahnklinik für Herz- und Gefäßkrankheiten Königstein/Taunus (Chefarzt: Dozent Dr. med. *H. Klepzig*)

Über die subtile Durchleuchtung des Herzens*)

von H. KLEPZIG und P. FRISCH

Zusammenfassung: Die Bedeutung der Röntgendurchleuchtung des Herzens für die Diagnostik wird herausgestellt. Das Ziel der Durchleuchtung muß die Beschreibung jedes einzelnen Herzabschnittes und der Gesamtgröße des Herzens sein. Die Kriterien für eine Vergrößerung der einzelnen Herzteile mit ihren Täuschungsmöglichkeiten sind besprochen, und es wird auf die Beurteilbarkeit der gesamten Herzgröße eingegangen. Auf die Unmöglichkeit der röntgenologischen Beurteilbarkeit des Herztonus und einer Abgrenzung einer Dilatation von einer Hypertrophie wird hingewiesen.

Summary: The significance of fluoroscopy of the heart for diagnosing is pointed out. The aim of fluoroscopy should be the description of each individual segment and the over-all size of the heart. The criteria of an enlargement of individual heart segments and the deception possibilities of these criteria are discussed, and the possibility of judging the over-all size of the heart are gone into. The impossibilities of radiological diagnosis of heart tone and differentiating between dilation and hypertrophy are pointed out.

Résumé: Les auteurs soulignent l'importance, pour le diagnostic, de la radioscopie du cœur. Le but de la radioscopie doit être de décrire chaque secteur du cœur et la taille totale du cœur. Ils discutent les critères valables pour une augmentation de volume des divers secteurs du cœur et les possibilités d'erreur qui qui leur sont inhérents et traitent de façon approfondie de la possibilité d'apprécier réellement la taille totale du cœur. Ils rappellent l'impossibilité d'apprécier radiologiquement le tonus cardiaque et de distinguer une dilatation d'une hypertrophie.

Zur Beurteilung des Herzens gehört neben einer speziellen Anamnese, der klinischen Untersuchung und einem Ekg mit Brustwandableitungen eine sorgfältige Durchleuchtung vor dem Röntgenschirm. Röntgenaufnahmen können letztere nicht ersetzen, denn sie vermitteln keine plastische Vorstellung vom Herzen und seinen Bewegungsvorgängen. Auch die Röntgenkymographie zeigt letztere jeweils nur in einer Ebene. So gelingt die Abgrenzung einzelner Herzteile durch die Beobachtung der Pulsationsformen bei der Durchleuchtung leichter und sicherer, als auf Aufnahmen. Außerdem besteht bei jeder Aufnahme die Fehlermöglichkeit, daß durch unbeabsichtigtes Pressen während der Exposition das Herz zu klein erscheint. Die Strahlenbelastung bei der Durchleuchtung ist klein, da sie bei einiger Erfahrung nur kurze Zeit beansprucht und hier mit stark eingeblendetem Feld gearbeitet werden kann. *Zdansky* beginnt daher sein Lehrbuch der Röntgendiagnostik des Herzens und der großen Gefäße mit dem Satz: „Das Kernstück der Röntgenuntersuchung des Herzens und der großen Gefäße ist die sorgfältige D u r c h l e u c h t u n g."

Die moderne Kardiologie stellt besondere diagnostische Anforderungen an den durchleuchtenden Arzt, da oft zur Frage einer operativen Behandlung Stellung genommen werden soll. Aber auch zur Begutachtung und Beurteilung der Prognose ist eine genaue Diagnosestellung erwünscht. Durch die Angiokardiographie und den Herzkatheterismus können jetzt zu Lebzeiten Diagnosen gestellt und oft auch durch die Operation kontrolliert werden. Es war daher die Möglichkeit gegeben, Röntgenbefunde zu überprüfen und weitere diagnostische Kriterien zu erarbeiten. Man ist jetzt schon in vielen Fällen in der Lage, ohne die genannten eingreifenderen Methoden zur Diagnose eines Vitiums zu kommen.

Der Einfluß der **Körperstellung** — Stehen, Sitzen oder Liegen — auf die Herzgröße und -form muß bei der Durchleuchtung des Herzens berücksichtigt werden. Vergleichende Herzvolumenbestimmungen im Stehen und Liegen haben ergeben, daß das Herz im Stehen kleiner als im Liegen ist (8, 9). Diese Verkleinerung ist nicht konstant und schwankt bei Normalpersonen nach *Mußhoff* und *Reindell* zwischen 9 ccm und 346 ccm. Sie liegt im Mittel um 120 ccm und ist bei Frauen weniger stark ausgeprägt (100 ccm) als bei Männern (139 ccm). *Kjellberg und Mitarbeiter* (4) konnten nachweisen, daß die Volumenabnahme im Stehen eine Abhängigkeit von der Körpergröße aufweist. Bei großen Menschen sind die orthostatischen Blutverschiebungen im venösen System größer als bei kleineren Personen. Die optimale Füllung des Herzens wird auch im Tierversuch regelmäßig nur im Liegen gefunden *(Rushmer)*. Nicht nur die Gesamtgröße des Herzens kann bei Untersuchung im Stehen zu klein erscheinen, auch pathologische Umformungen werden im Stehen durch die unvollständige Füllung des Herzens z.T. weniger deutlich als im Liegen (7). Nach diesen Ergebnissen wäre also in jedem Falle eine Durchleuchtung des Herzens im Liegen zu fordern. Dies stößt in der Praxis auf verschiedene Schwierigkeiten. Meist muß zugleich die Lunge beurteilt werden. Diese ist aber im Liegen stärker mit Blut gefüllt, krankhafte Veränderungen werden dadurch schlechter erkennbar. Auch das Herz grenzt sich im Liegen weniger deutlich von seiner Umgebung ab. Die V.cava cranialis ist im Liegen stets gefüllt, während im Stehen ihre Füllung einen krankhaften Zustand anzeigt. Man sollte also im Stehen

*) Die Arbeit wurde Herrn Professor Dr. *F. Büchner* zum 65. Geburtstag gewidmet.

und Liegen untersuchen. Der Zeitaufwand wird hierdurch erheblich vergrößert. Die Erfahrung hat gezeigt, daß bei einer Reihe von Kranken auf das Durchleuchten im Liegen verzichtet werden kann. Zu ihnen gehören Pykniker und Kranke mit erheblichem Lungenemphysem. Eine Durchleuchtung im Liegen sollte dagegen niemals unterlassen werden, wenn der Kranke vorher bettlägerig gewesen ist, außerdem auch, wenn der rechte Vorhof relativ klein ist. Letzteres kann ein Zeichen ungenügender Füllung des Herzens sein (11). Bei Verdacht auf angeborene oder erworbene Vitien ist in jedem Fall eine Durchleuchtung im Liegen notwendig.

In der Praxis hat es sich als nützlich erwiesen, zunächst den stehenden Patienten zu durchleuchten. Das Herz wird im sagittalen Strahlengang, dann rotierend im 1. und 2. schrägen Durchmesser (rechte, bzw. linke Schulter vorgedreht) durchleuchtet. Schließlich sollte der Patient zur Abschätzung des Tiefendurchmessers und Beurteilung des Retrokardialraumes völlig quergestellt werden, wobei man zweckmäßigerweise die Arme über den Kopf erheben läßt (*Frick*scher Handgriff). Es wird so z. B. das Vorliegen einer Trichterbrust und die dadurch bedingte Umformung des Herzens erst richtig erkannt und eine falsche Deutung vermieden. Vor dem Umkippen zur Horizontalen wird der Patient wieder gerade gestellt und die seitliche Blende auf den größten Transversaldurchmesser eingestellt. Beim liegenden Patienten wird zunächst der Leuchtschirm bei unveränderter Blendeneinstellung verschoben bis eine Herzgrenze sichtbar wird. Das Ausmaß der notwendigen Verschiebung bis zum anderen Herzrand gibt uns die Größenzunahme im Liegen an. Als Orientierungslinie benutzt man am besten die Wirbelsäulenkante. Die normale Größenzunahme beträgt nach *Reindell* bis zu 1,5 cm (11).

Für die grobe Abschätzung der gesamten **Herzgröße** hat sich der Herz-Lungen-Index nach *Groedel*, das Verhältnis von Herz- und Thoraxbreite mit gewissen Einschränkungen bewährt. Voraussetzung ist, daß der Tiefendurchmesser bei der queren Durchleuchtung keine besondere Abweichung gezeigt hat. Der Transversaldurchmesser wird am einfachsten mit der Handspanne abgegriffen. In Zwerchfellhöhe während mittlerer Atmung überschreitet er beim normalen Herzen nicht die halbe Thoraxbreite, er erreicht gewöhnlich nur die Entfernung Thoraxwand (innere Begrenzung) bis zur Brustwirbelsäule. In jedem Zweifelsfall ist aber die Herzvolumenbestimmung mittels Fernaufnahme in zwei Ebenen vorzuziehen (Literatur s. b. 8). Es ist für die Beurteilung der Herzgröße notwendig, das Gewicht des Patienten zu kennen, wobei das geschätzte Fettpolster teilweise abgezogen werden sollte. Neben dem Körpergewicht muß bei der Beurteilung der Herzgröße in erster Linie noch das Maß der körperlichen Belastung berücksichtigt werden (näheres s. b. 8). Daneben spielt aber sicher auch ein konstitutioneller Faktor eine Rolle.

Der **rechte Vorhof** kann verhältnismäßig leicht beurteilt werden. Im sagittalen Strahlengang bildet er die rechte Begrenzung des Herzens. Eine Vergrößerung wird an einem höheren Ansatz und einer vermehrten Vorwölbung in das Lungenfeld erkennbar. Sie geht klinisch mit einer Vergrößerung der Leber einher und ist das Zeichen einer muskulären Insuffizienz der rechten Kammer. Eine Ausnahme bildet die Trikuspidalstenose, der Vorhofseptumdefekt sowie die Transposition einer Lungenvene. Die Pulsationen des rechten Vorhofes sind, besonders bei Untersuchung im Liegen, wenig ausgeprägt. Sie bestehen hauptsächlich aus einer kleinen Einwärtsbewegung kurz vor der Ventrikelsystole. Eine zweite Einwärtsbewegung entsteht durch Mitbewegung während der Ventrikelsystole. Wenn der rechte Vorhof klein oder schlecht mit Blut gefüllt ist, weist er vorwiegend die auf ihn übertragenen Pulsationen der rechten Kammer auf.

Der normale **linke Vorhof** wird bei schlanken Personen oft schon im sagittalen Strahlengang erkennbar. Er liegt am oberen rechten Rande des rechten Vorhofes und erstreckt sich über die Wirbelsäule nach links. Wenn er vergrößert ist, wird er regelmäßig entweder als stärker schattengebender Kontrast knapp innerhalb des rechten Herzrandbogens oder sogar randbildend als zweiter rechter Herzrandbogen oberhalb des rechten Vorhofes erkennbar (Abb. 1a—d). Gleichzeitig wölbt sich der vergrößerte linke Vorhof vermehrt in den Retrokardialraum vor. Er verlagert die Speiseröhre nach hinten, nach rechts oder beides, seltener auch nach links. Man gibt am besten einen Teelöffel eines dicken Kontrastbreies, der Oeso-

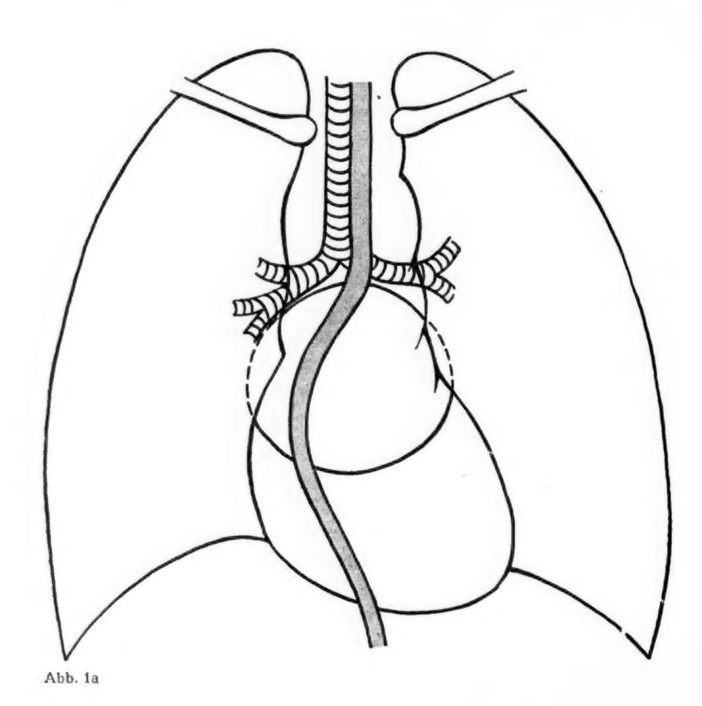


Abb. 1a

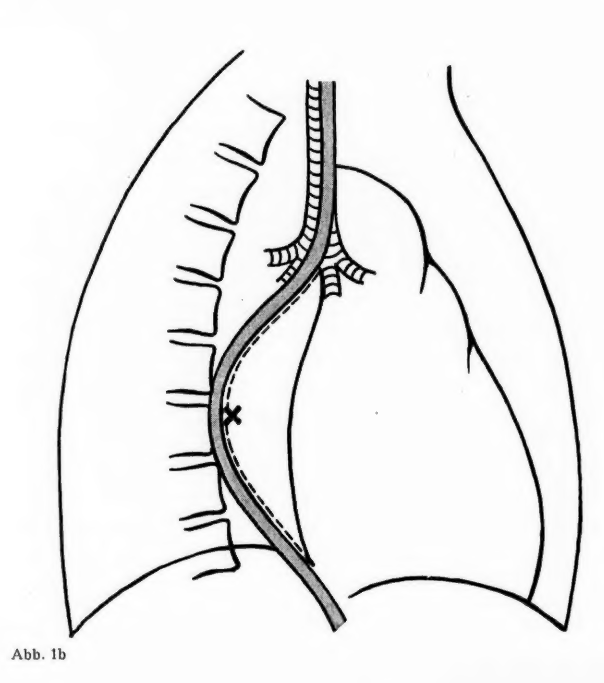


Abb. 1b

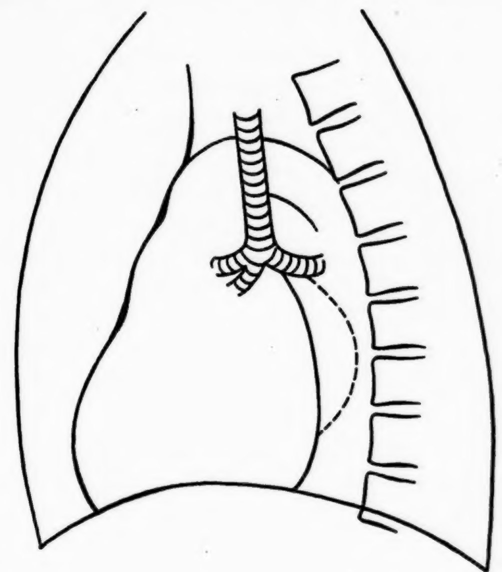


Abb. 1c

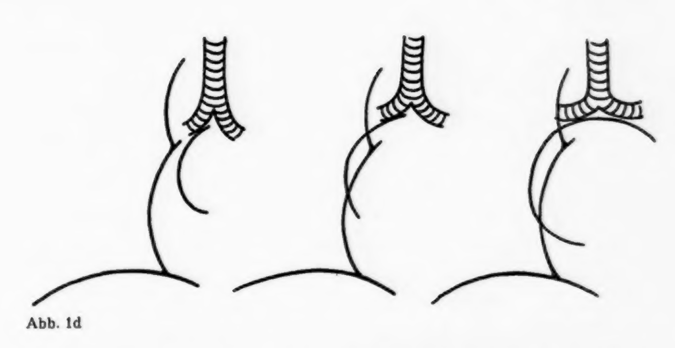


Abb. 1d

Abb. 1: Vergrößerung des linken Vorhofes: a) Vorderbild: Spreizung der Bifurkation, Einengung und Verlagerung des Oesophagus. Vorwölbung des rechten oberen Herzrandbogens. Kernschattenbildung; b) rechtes Schrägbild: Einengung des Retrokards mit Rückwärtsverlagerung und Verengung des Oesophagus; kleiner Radius mit hochsitzendem (+) Scheitelpunkt; c) linkes Schrägbild: Spreizung der Bifurkation mit horizontalem Verlauf des linken Hauptbronchus. Großer oberer, kleiner unterer hinterer Herzrandbogen; d) Einzelstadien zunehmender Vergrößerung des linken Vorhofes. Mit zunehmender Vergrößerung nähert sich der linke Vorhof dem rechten Herzrand und wird schließlich in zunehmendem Umfang rechts randbildend.

phagus bleibt danach über längere Zeit gut erkennbar. Zunächst wird die Passage im postero-anterioren Strahlengang durch den Herzschatten hindurch verfolgt, dann im ersten schrägen Durchmesser. Wenn der Oesophagus nach der Seite abweicht, fällt oft die typische Verlagerung nach hinten auf. Diese beginnt unmittelbar unterhalb der Bifurkation der Trachea, die stets gut erkennbar ist. Eine leichte Eindellung seiner Vorderseite findet sich auch normalerweise, besonders bei Untersuchung im Liegen, eine Verlagerung im ganzen jedoch kaum. Ein recht zuverlässiges Zeichen für eine Vergrößerung des linken Vorhofes ist außerdem ein vorübergehender Aufstau des Kontrastmittels oberhalb des linken Vorhofes, also in Höhe der Bifurkation der Trachea. Diese wird vom linken Vorhof vermehrt gespreizt, ein Zeichen, das auf Aufnahmen oft besser sichtbar wird als bei der Durchleuchtung. Auch im zweiten schrägen Durchmesser kann die Vergrößerung des linken Vorhofes erkennbar werden. Bei einer stark überwiegenden Mitralinsuffizienz sind die Randbewegungen oft vergrößert und zeigen eine auffallende Lateralbewegung während der Ventrikelsystole. Das Fehlen dieser Pulsationsform schließt aber eine wesentliche Mitralinsuffizienz nicht aus. Die Vergrößerung des linken Herzohres hat an dem „Verstreichen" der Herztaille Anteil. Es wird unterhalb des Conus pulmonalis abgrenzbar und bildet den dritten Herzrandbogen links.

Eine Vergrößerung der **rechten Kammer** führt zunächst nicht zu einer Verbreiterung des Herzschattens nach rechts. Bei der Durchleuchtung im sagittalen Strahlengang erscheint als erstes eine Vorwölbung der Ausflußbahn des rechten Ventrikels. Noch früher wird die Rechtsvergrößerung bei der Durchleuchtung im ersten schrägen Durchmesser an einer Vorwölbung des Conus pulmonalis nach vorne sichtbar. Im queren Strahlengang erstreckt sich der rechte Ventrikel nach vorne, bei einer Vergrößerung legt er sich vermehrt der vorderen Brustwand an. Er kann, wie pathologisch-anatomisch oft nachweisbar, so stark hypertrophieren, daß er die Herzspitze bildet (2). So entsteht z. B. beim Morbus *Fallot* die typische Schuhform, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Aortenkonfiguration aufweist. Die Herzspitze ist bei der Rechtshypertrophie angehoben. Die Pulsationen der rechten Kammer können am leichtesten im Bereich seiner Ausflußbahn erkannt werden. Sie sind verstärkt, wenn das Schlagvolumen der rechten Kammer vergrößert ist, also z. B. beim Vorhofseptumdefekt (Abb. 2a—c).

Die **linke Kammer** bildet beim normalen Herzen die Spitze. Wenn die Kammer größer wird, verlagert sich die Herzspitze nach u n t e n und links, während eine Hypertrophie des rechten Ventrikels vorwiegend eine Verlagerung nach l i n k s bewirkt. Durch eine Linksvergrößerung nimmt der Abstand der Herzspitze von der Einmündungsstelle der V.cava cranialis zu, das Herz wird länger. Meist läßt sie sich schon früher bei der Durchleuchtung im zweiten schrägen Durchmesser oder im queren Durchmesser (links anliegend) erkennen. Der linke Ventrikel wölbt sich vermehrt ins Retrokard vor. Er setzt höher an, seine Grenze zum linken Vorhof kann sich nach oben verschieben, er dringt kugelig ins Retrokard vor und reicht weiter nach unten und vorne. Bei tiefer Inspiration wird seine untere Grenze gegenüber dem rechten Ventrikel durch eine kleine Furche und Änderung der Pulsation erkennbar. Diese Furche, sie entspricht dem Septum, verschiebt sich bei Linksvergrößerung nach vorne. Das Ausmaß der Körperdrehung, die notwendig ist, die Hinterwand des linken Ventrikels von dem Schatten der Wirbelsäule wegzudrehen, kann nicht zu seiner Beurteilung dienen, da die Thoraxtiefe zu

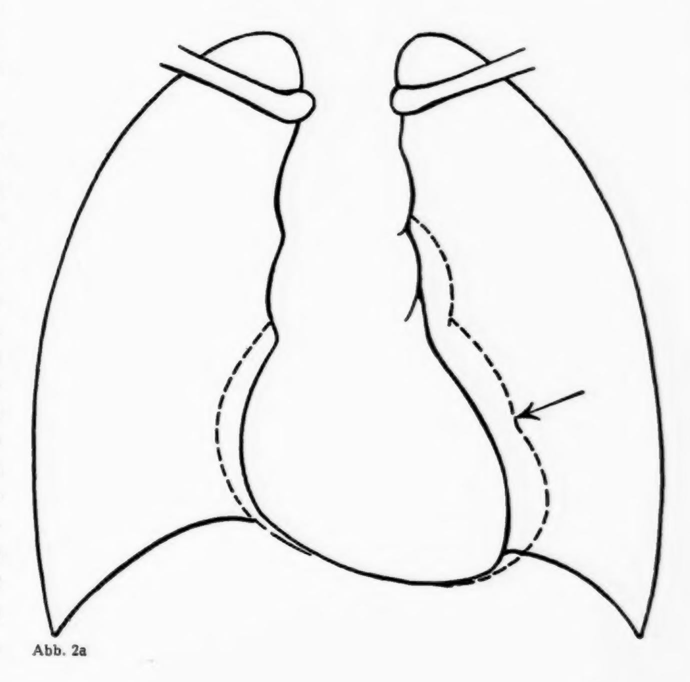


Abb. 2a

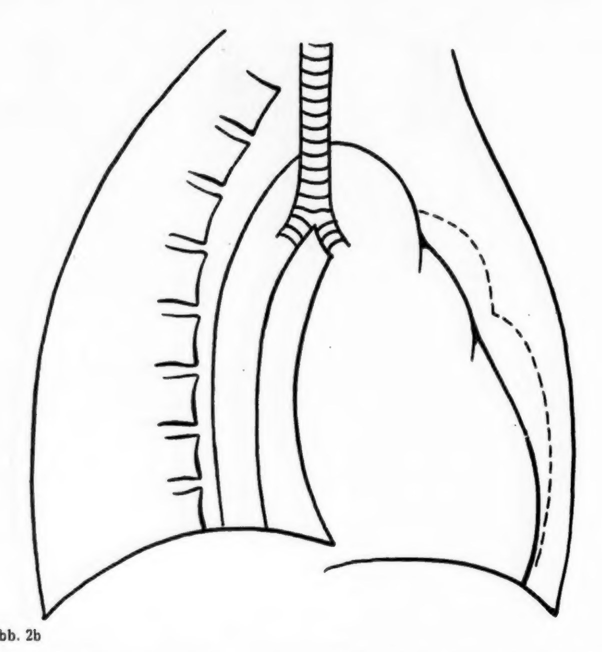


Abb. 2b

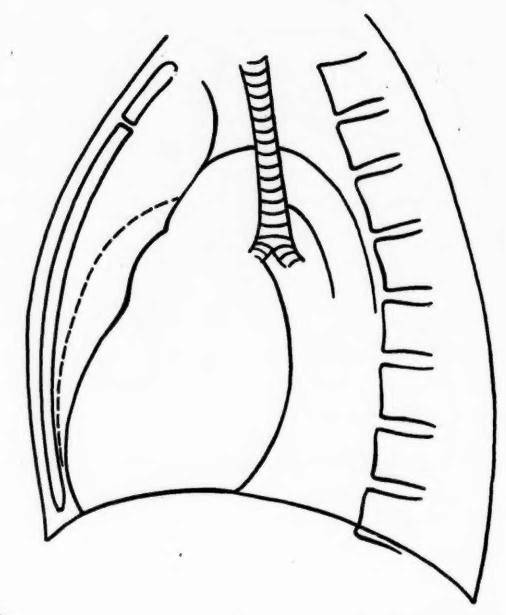


Abb. 2c

Abb. 2: Vergrößerung des rechten Herzens: a) Vorderbild: Anhebung der Herzspitze. Links-(und Rechts-)verbreiterung des Herzens, Ausfüllung der Herztaille. → = Inzisur zwischen linkem und rechtem Ventrikel; b) rechtes Schrägbild: Ausweitung des Pulmonalstammes und des Conus pulmonalis. Verlängerung der Ausflußbahn des re. Ventrikels; c) linkes Schrägbild: Einengung des Retrosternalraumes durch die kranialwärts reichende Verlängerung des re. Ventrikels.

große individuelle Schwankungen aufweist. Bei schon mäßiger Trichterbrust wölbt sich die linke Kammer nach hinten vor. In Verbindung mit dem im Sagittalbild relativ zu groß erscheinenden Herzens kommt es leicht zu Fehldiagnosen (Abb. 3a und b)! Ein zu großer linker Ventrikel wird ebenfalls leicht bei Querlagerung des Herzens angenommen. Im zweiten schrägen Durchmesser wölbt er sich bis zur Wirbelsäule vor und erst die Durchleuchtung in völliger Querstellung läßt seine richtige Größe erkennen. Die Pulsationen der linken Kammer werden fast stets nur im postero-anterioren Strahlengang beurteilt. Herabgesetzte Spitzenpulsationen (Typ *Stumpf* II) erscheinen auf eine muskuläre Schädigung verdächtig. Aber gerade körperlich überdurchschnittlich Leistungsfähige weisen häufig diesen Pulsationstyp auf. *Reindell* deutete dieses Verhalten mit der beim leistungsfähigen Herzen größeren Restblutmenge, die vorwiegend im Bereich der Spitze deponiert sei und bei Belastung zu einem großen Teil ausgeworfen wird (10). Es kommt noch eine zweite Erklärungsmöglichkeit hinzu: Abgeschwächte Spitzenpulsationen in Ruhe finden sich stets beim quergelagerten Herzen. Während das Ventrikelseptum des steilgestellten Herzens nach unten zeigt und im Zwerchfell-Leberschatten verschwindet, wird es bei Quer-

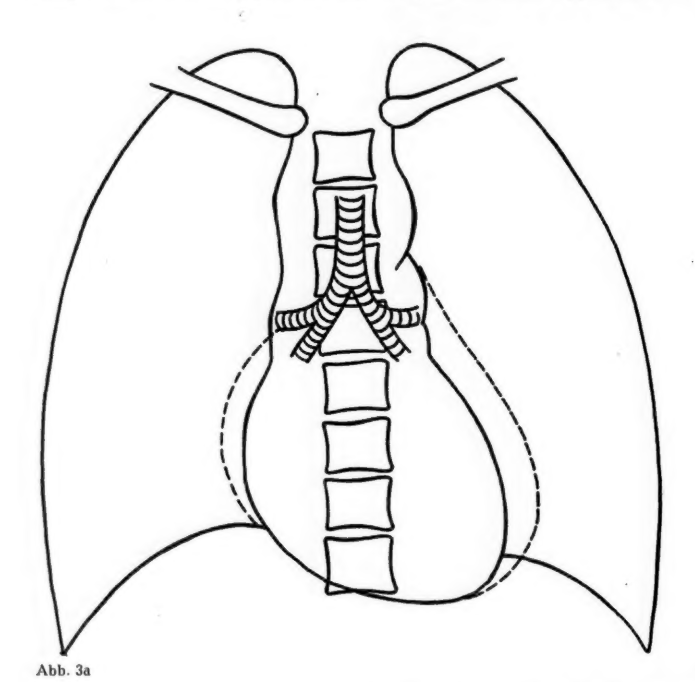


Abb. 3a

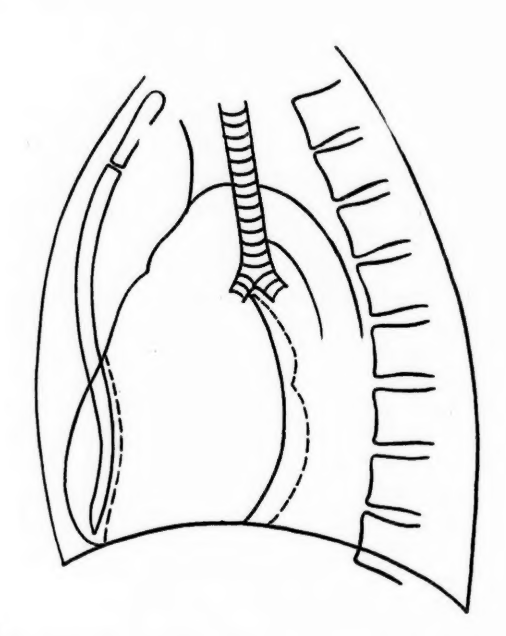


Abb. 3b

Abb. 3: Herzumformung bei Trichterbrust: a) Vorderbild: Linksverlagerung und scheinbare Vergrößerung des Herzens. Hohe Transparenz des Herzschattens; b) linkes Schrägbild: Rückwärtsverlagerung des Herzens. Ausfüllung des Retrokards. U. U. kann das in die linke Thoraxhälfte verlagerte Herz mit seiner vorderen Begrenzung das Sternum überragen.

lagerung links randständig. Nach den Untersuchungen von *Rushmer* (13) kontrahiert sich der linke Ventrikel in Körperruhe vorwiegend mit seiner seitlichen Wand zum Septum hin, während die Verkürzung des Septums geringer ist, und erst bei Belastung zunimmt. Danach wäre also bei einem Teil der Herzen mit abgeschwächten Spitzenpulsationen nur die Herzlage ursächlich. Der Belastungsversuch nach *Reindell* gibt in jedem Falle wichtige Hinweise (12). Bei beginnender Belastungsinsuffizienz wird allerdings der Pulsationstyp nach Belastung normal, die Bewegungsamplitude bleibt aber relativ gering (Abb. 4a—c).

Auf die Veränderungen der **großen Gefäße** soll nicht näher eingegangen werden. Da bei tiefem Thorax, Zwerchfellhochstand und Polyzythämie die Lungengefäße stärker hervortreten, das umgekehrte Verhalten sie dünner erscheinen läßt, ist ihre Beurteilung nicht immer leicht. In schwierigen Fällen sind Schichtaufnahmen in Hilustiefe, sowie 2 cm davor und dahinter notwendig. Hier werden auch die Lungenvenen gut abgrenzbar (1, 5). Die Aorta erscheint bei der Durchleuchtung oft wesentlich breiter als auf der Aufnahme, wohl infolge ihres geringen Röhrenabstandes am Untersuchungsgerät.

Für die **klinische Beurteilung** des Herzens ist eine derartig subtile Durchleuchtung oft entscheidend. So wird z. B. eine beginnende Linksinsuffizienz durch eine Vergrößerung des linken Vorhofes und Ventrikels objektivierbar. Bei überwiegender Mitralstenose ist der linke Ventrikel eher klein, bei überwiegender Mitralinsuffizienz dagegen vergrößert. Der offene Ductus *Botalli* ist im ersten Stadium durch eine Größenzunahme des linken Vorhofes und Ventrikels mit verstärkten Ventrikel- und Aortenpulsationen und vermehrter Blutfülle der Lungengefäße charakterisiert. Der Vorhofseptumdefekt zeigt neben der Vergrößerung des rechten Herzens eine nur geringe oder keine des linken Vorhofes, während die linke Kammer relativ klein ist. Klappeninsuffizienzen erzeugen eine Vergrößerung und Verstärkung der Pulsationen, besonders auch der Abschnitte, die das vermehrte Pendelblut erhalten. Eine krankhafte Druckbelastung hat dagegen zunächst keine sichere Umformung des Herzens zur Folge. Hier bleibt der Röntgenbefund also längere Zeit stumm (Näheres s. b. 5).

Um derartige Veränderungen, wenn sie nicht deutlich ausgeprägt sind, sicher beurteilen zu können, ist eine persönliche Erfahrung mit der Variationsbreite der Herzform und -größe beim Gesunden, insbesondere auch beim Schwerarbeiter und Sportler, aber auch beim Jugendlichen notwendig.

Zur Frage der röntgenologischen Beurteilbarkeit des **Herztonus** muß kurz Stellung genommen werden. Der Pathologe findet ein geschädigtes Herz schlaff vor. Der Gedanke liegt daher nahe, daß auch röntgenologisch die Diagnose eines schlaffen Herzens gestellt werden könnte. Dieser Begriff findet sich tatsächlich oft in Röntgenbefunden. Wenn Aufnahmen

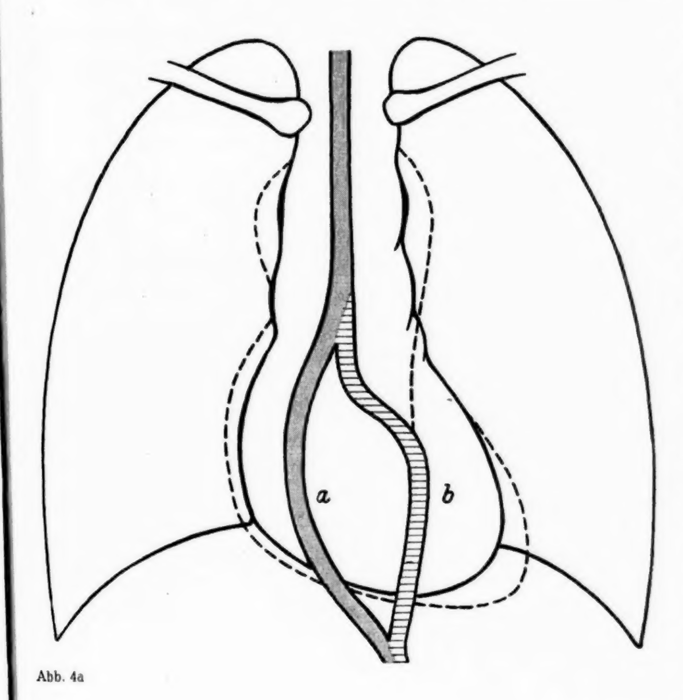
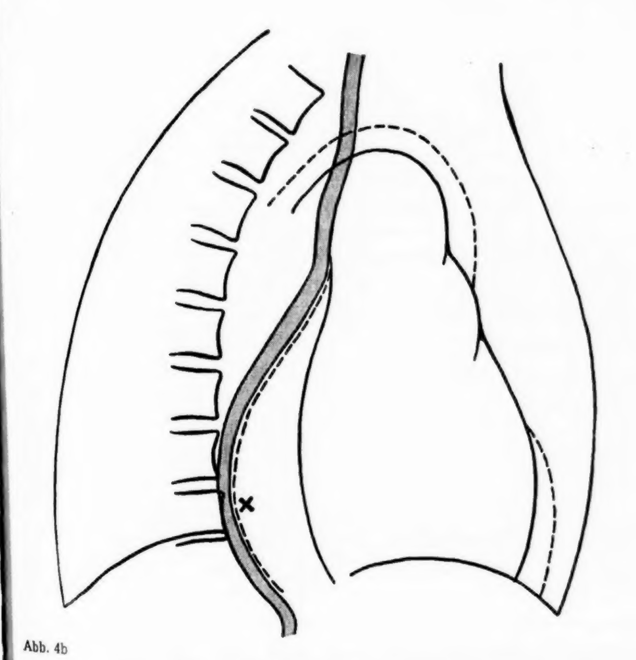


Abb. 4a


Abb. 4b

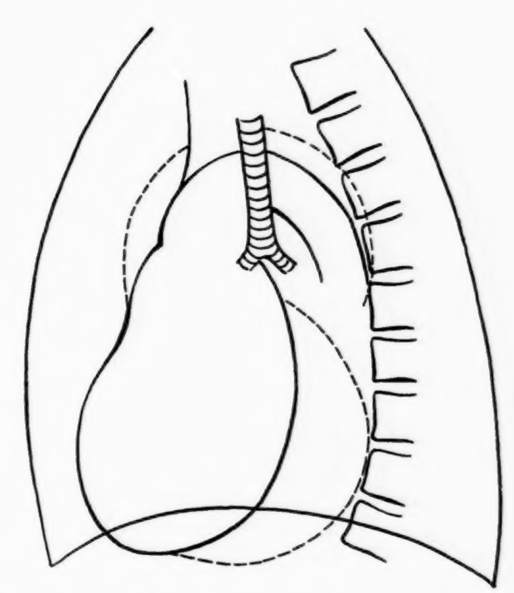

Abb. 4c

Abb. 4: Vergrößerung der linken Kammer: a) Vorderbild: Aortische Konfiguration. Stauchung der Aorta. Vermehrte Vorwölbung der Kammer ins linke Unterfeld, Verlagerung der Herzspitze nach unten, geringe Rechtsverbreiterung. Verlagerung des Oesophagus a) nach rechts und hinten, b) nach links und hinten; b) rechtes Schrägbild: Deutliche Erweiterung und Verbreiterung der Aorta. Einengung des Retrokardialraumes mit Verlagerung des Oesophagus nach hinten; großer Radius und tief liegender Scheitelpunkt (+); c) linkes Schrägbild: Verbreiterung der Aorta. Verlegung des Retrokards im unteren Anteil. Abstumpfung des Herzzwerchfellwinkels.

mit Hartstrahltechnik angefertigt werden, ist aber erkennbar, daß auch in diesen Fällen das Herz seine eigene Form bewahrt, es ist nur durch Fettanlagerung oder den Leberschatten überdeckt oder ungenügend gefüllt, wenn nur im Stehen untersucht wird. Das Herz kann in vivo nicht schlaff sein, denn systolisch bringt es immer noch einen ausreichenden Druck hervor, diastolisch steht das insuffiziente Herz unter höherer Spannung als das suffiziente, sein diastolischer Tonus ist daher sogar erhöht (Näheres s. b. 5). So kann röntgenologisch ohne Anwendung von Kontrastmitteln auch nicht entschieden werden, ob eine Hypertrophie oder Dilatation besteht, denn der Herzmuskel läßt sich von der Blutmasse in den Herzhöhlen nicht abgrenzen.

So ist die Durchleuchtung des Herzens ein wesentlicher Bestandteil der Herzuntersuchung. Zu einer vollständigen Untersuchung sind in vielen Fällen aber zusätzlich Aufnahmen erforderlich. Dies gilt besonders für die Beurteilung der Herzgröße, da der Eindruck bei der Durchleuchtung täuschen kann.

Schrifttum: 1. de Bettencourt, J. M., Saldanha, A., Barreto-Fragoso, J. C.: J. belge radiol., 36 (1953), S. 263. — 2. Büchner, F.: Spezielle Pathologie, München (1955). — 3. Groedel, F. M.: Zit. nach Zdansky: Lehrb. d. Röntgendiagnostik d. Herzens u. d. großen Gefäße, Wien (1949). — 4. Kjellberg, S. R., Lönroth, H., Rudhe, U., Sjöstrand, T.: Acta physiol. scand., 20 (1950), S. 293. — 5. Klepzig, H.: Arch. Kreisl.-Forsch., 23 (1955), S. 96. — 6. Krauss, H., Reindell, H., Klepzig, H., Mußhoff, K., Stegmann, H.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 690. — 7. Mußhoff, K., Reindell, H.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 20 (1954). — 8. Mußhoff, K., Reindell, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 25. — 9. Nylin, G.: Acta cardiol., 12 (1957), S. 588. — 10. Reindell, H.: Diagnostik d. Kreislauf-Frühschäden, Stuttgart (1949). — 11. Reindell, H.: Mündl. Mitt. — 12. Reindell, H., Schildge, E., Klepzig, H., Kirchhoff, H. W.: Kreislaufregulation, Stuttgart (1955). — 13. Rushmer, R. F., Thal, N.: Circulation, IV (1951), S. 219. — 14. Zdansky, E.: Lehrbuch d. Röntgendiagnostik d. Herzens u. d. großen Gefäße, Wien (1949).

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. H. Klepzig u. Dr. med. P. Frisch, Königstein/Taunus, Taunusheim.

DK 616.12 - 073.754

Aus der Medizinischen Univ.-Klinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. *K. Voit*) und der Inneren Abt. des St.-Josef-Krankenhauses Sobernheim (Leiter: Priv.-Doz.: Dr. med. *K. Ph. Bopp*)

Zur Knochenmarkpunktion am Beckenkamm*)

von K. PH. BOPP und E. P. BLEICHING

Zusammenfassung: Es wird auf einige Vorteile der Beckenkammpunktion gegenüber der Sternalpunktion hingewiesen. Sie ist sehr einfach und vor allem auch völlig gefahrlos durchführbar. Zwischenfälle, wie sie bei einer vollständigen Perforation des Sternums auf Grund der engen Nachbarschaft zum Herzen und den großen Gefäßen wiederholt beschrieben wurden, sind am Beckenkamm nicht zu befürchten. Die Untersuchung beeindruckt auch den ängstlichen Patienten in wesentlich geringerem Maße, so daß sie selbst bei mehrmaliger Wiederholung im allgemeinen nicht verweigert wird. In Kombination mit der Sternalpunktion kann die Gewinnung von Mark aus verschiedenen Bezirken von zusätzlichem diagnostischem Nutzen sein.

Summary: A few advantages of puncture of the crest of the ilium as compared to sternal puncture are pointed out. It can be performed very simply and, above all, completely without danger. Accidents such as those described repeatedly in cases of a complete perforation of the sternum due to its close location to the heart and to the large vessels, do not have to be feared at the crest of the ilium. The examination affects even timid patients to a much smaller extent so that it is not refused generally even if repeated several times. In combination with the sternal puncture, the extraction of marrow from various areas may be of additional diagnostic value.

Résumé: Les auteurs attirent l'attention sur quelques avantages de la ponction effectuée à la crête pelvienne comparativement à la ponction sternale. Elle est très simple à pratiquer, et également, et surtout, n'offre aucun danger. Des incidents tels qu'ils sont décrits à plusieurs reprises à l'occasion d'une perforation complète du sternum, étant donné l'extrême proximité du cœur et des gros vaisseaux, ne sont pas à redouter sur la crête pelvienne. L'intervention, également, impressionne infiniment moins le malade et de ce fait, en général et même plusieurs fois répétée, ne se heurte de sa part à aucune opposition. Associé avec la ponction sternale, le prélèvement de moëlle de différents secteurs peut être d'une utilité complémentaire pour l'établissement du diagnostic.

Nachdem *Arinkin* 1929 die Methodik der **Sternalpunktion** angegeben hatte, die im Vergleich zu den vorher geübten Trepanationsverfahren eine ganz wesentliche Vereinfachung brachte, ist die Untersuchung des Knochenmarks zu einem wichtigen Bestandteil der klinischen Diagnostik geworden. Neben ihrer hauptsächlichen Bedeutung in der Hämatologie bietet sie Möglichkeiten für die Tumordiagnostik, den Erregernachweis bei verschiedenen Infektionskrankheiten (z. B. Typhus) sowie auch gelegentlich zur Anlegung einer Infusion, wenn diese intravasal nicht durchführbar ist. Das Sternum wird für die Punktion bevorzugt, da es bis ins hohe Alter praktisch immer aktives Mark enthält und mit einer geeigneten Kanüle sehr leicht und sicher erreicht werden kann. Lediglich in der Pädiatrie wird auch die Punktion des Tibiakopfes, an dem 1903 die ersten Trepanationen zur Markgewinnung von *Wolff* und *Pianese* beschrieben wurden, noch in größerem Umfange geübt. Dies kommt insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern in Betracht, da bei ihnen eine Punktion des Brustbeins noch nicht möglich ist. Verschiedene Untersucher sind jedoch von der Sternalpunktion abgegangen, weil es trotz der Einfachheit der Methodik selbst dem Geübten unterlaufen kann, daß er die hintere Kompakta des Brustbeins durchbohrt. In solchen Fällen kann es durch die enge Nachbarschaft des Herzens, der großen Gefäße und der Pleura zu unangenehmen oder sogar gefährlichen Folgen kommen.

*) Herrn Professor Dr. *K. Voit* zum 65. Geburtstag.

So beschrieb *Breitenecker* 1943 zwei Todesfälle nach Sternalpunktion, wobei es im ersten Fall zu einem Aufschlitzen der Vorderwand der Aorta ascendens, im zweiten zu einem Eindringen der Nadel in den rechten Ventrikel gekommen war. Beide Male hatten die Pulsationen zu größeren Wandverletzungen an der feststehenden Nadelspitze geführt. *Wiedemann* erlebte einen ähnlichen Zwischenfall. *Alder* eine letale Blutung infolge Durchstoßens eines völlig osteoporotischen Sternums, *Scherer* u. *Howe* berichteten über einen Todesfall durch Herztamponade. *Roer* sah einen tödlichen Zwischenfall bei einer intrasternalen Infusion, wobei ebenfalls die hintere Kortikalis durchbohrt worden war. Das Vorkommen eines Pneumothorax erwähnt *Rubinstein.*

Derartige Ereignisse sind zweifellos selten. Sie können jedoch immer dann eintreten, wenn bei vermehrter Härte des Knochens zur Durchdringung der äußeren Kompakta eine größere Kraftanwendung erforderlich ist oder wenn bei einer extremen Osteoporose das Gefühl für die Lokalisation der Nadelspitze fehlt. Sicherlich besteht auch besonders die Gefahr eines plötzlichen Hindurchbrechens durch das Sternum, wenn eine Nadel ohne Arretierung benutzt wird.

Als ungefährlichere, aber gleichermaßen günstige Punktionsorte haben sich die Dornfortsätze der Lendenwirbel und insbesondere der Beckenkamm erwiesen. Das Vorgehen an der Crista ilica wurde u. a. durch *van den Berghe* und *Blitstein* (1945) sowie *Rubinstein* (1948) empfohlen. In Anlehnung an diese Berichte haben wir seit 8 Jahren die **Beckenkammpunktion** durchgeführt und sie mehr und mehr der Sternalpunktion vorgezogen, obwohl wir auch bei ihr nie einen unangenehmen Zwischenfall erlebt hatten. Einen Vorteil sehen wir vor allem darin, daß bei fast allen Patienten eine Punktion an der Hüfte auf weit geringere Befürchtungen und Abneigung stößt als das Manipulieren in der Herzgegend. Das Hineintreiben der Nadel in den Knochen sowie auch der nachfolgende Saugschmerz werden als weniger beängstigend empfunden. Besonders sehr sensible oder vegetativ-labile Personen werden durch eine Sternalpunktion, die sich unter ihren Augen vollzieht, doch psychisch mehr oder minder stark beeindruckt. Das schonendere Verfahren am Beckenkamm führt auch dann nicht zur Ablehnung, wenn der Eingriff später wiederholt werden soll.

Die **Technik** der Punktion des Darmbeinkammes ist sehr einfach. Der Patient wird in eine seitliche Position gebracht, die sich etwas der Bauchlage nähert. Dabei wird das Becken durch eine feste Unterlage leicht angehoben. Meist wird die Stelle des Eingehens etwa 3 Querfinger dorsal der Spina ilica ventralis gewählt, knapp unterhalb der Crista ilica. Wir haben in der Regel etwas mehr dorsal punktiert, nämlich unterhalb des höchsten Punktes der Beckenkammwölbung. Auch sollte man, vor allem bei adipösen Patienten, lieber 2 Querfinger unterhalb des Darmbeinrandes als zu hoch eingehen, damit ein Abgleiten der Nadel nach oben über den Beckenkamm hinweg sicher vermieden wird. Die Spongiosa ist auch an dieser Stelle noch genügend tief. *McFarland* und *Dameshek* wählten eine Stelle im rückwärtigen Anteil des Darmbeinkammes, wenig oberhalb der Spina ilica dorsalis. Am Ort der Punktion werden die Haut und besonders sorgfältig das Periost mit 2%iger Novocainlösung anästhesiert. Die von uns benutzten Nadeln entsprechen etwa dem von *Klima* und *Rosegger* für die Sternalpunktion angegebenen Modell, sie müssen nur genügend lang sein. Eine Arretierung ist nicht erforderlich. Während *Rubinstein* empfiehlt, schräg nach unten zu punktieren, sind wir meistens senkrecht zur Knochenoberfläche eingegangen. Je nach Dicke und Härte der Kompakta kann man die Nadel durch sie hindurchdrücken oder muß sie durch einige leichte, vorsichtige Schläge in die Spongiosa vortreiben. Man kann dazu sehr gut die Rückseite eines Reflexhammers benutzen. Das Punktionsergebnis ist im allgemeinen gut. Man hat oft sogar den Eindruck, daß sich aus dem Beckenkamm leichter Material gewinnen läßt als aus dem Sternum. Der Marktropfen wird, wie bei der Sternalpunktion, in eine Spritze mit mäßigem Sog aspiriert. Irgendwelche Zwischenfälle konnten wir nie beobachten. Sollte es wirklich einmal zu einer totalen Durchbohrung der Beckenschaufel kommen, so dringt die Nadelspitze in den der Fossa ilica innen aufliegenden M. ilicus ein. Es ist uns dies einmal bei einer Osteomalazie widerfahren, blieb jedoch ohne jegliche Folgen.

So kann in vielen Fällen die Beckenkammpunktion für den Arzt noch einfacher, für den Patienten angenehmer und gefahrloser sein als die Sternalpunktion. Bezüglich der **diagnostischen Auswertung** ergaben sich bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Sternal- und Iliakalmark keinerlei Unterschiede. Darauf haben schon *Rubinstein* sowie *van den Berghe* und *Blitstein,* die sich auf ein großes Material stützten, neben einer ganzen Reihe anderer Autoren hingewiesen. Von besonderem Vorteil kann die Untersuchung von Material aus verschiedenen Skelettanteilen sein bei Krankheitsprozessen, die das Knochenmark im Frühstadium oder ständig nicht diffus, sondern herdförmig ergreifen (z. B. multiples Myelom, Metastasen, Knochenmark-Karzinose). Gelegentlich findet man im Sternum ein sog. leeres Mark, während man aus dem Beckenkammpunktat noch weitere diagnostische Schlüsse ziehen kann oder umgekehrt. Weiterhin ermöglicht die große verfügbare Fläche auch anstandslos gehäufte Punktionen in kurzen Zeitabständen, wenn dies zur Verlaufsbeobachtung erwünscht ist. Wir haben, im Gegensatz zur Sternalpunktion, nie erlebt, daß ein Patient wiederholte Untersuchungen am Beckenkamm ablehnte. Unter diesen Gesichtspunkten ist uns die Punktion der Crista ilica zu einer klinischen Routinemethode geworden, zumal durch sie das erstrebenswerte Ziel gewährleistet ist: Primum nil nocere.

Schrifttum: Alder, A.: Schweiz. med. Wschr., 74 (1944), S. 1288. — Arinkin, J.: Fol. haemat., 38 (1929), S. 233. — Breitenecker, L.: Wien. klin. Wschr. (1943), S. 444. — Klima, R. u. Rosegger, H.: Klin. Wschr., (1935), S. 541. — McFarland, W. u. Dameshek, W.: J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 1464. — Pianese, M.: Gazz. intern. Med. Chir. (1905), S. 265. — Roer, H.: Med. Klin., 42 (1947), S. 67. — Rubinstein, M. A.: J. Amer. med. Ass., 137 (1948), S. 1281. — Scherer, J. H. u. Howe, J. S.: J. Lab. Clin. Med., 30 (1945), S. 450. — Van den Berghe, L. u. Blitstein, I.: Presse méd., 53 (1945), S. 419. — Wiedemann, H. R.: Med. Klin., 41 (1946), S. 265. — Wolff, P.: Dtsch. med. Wschr., 29 (1903), S. 165.

Anschr. d. Verff.: Priv.-Doz. Dr. med. K. Ph. Bopp, Sobernheim/Nahe, St.-Josef-Krankenhaus, Dr. med. E. P. Bleiching, Mainz, Langenbeckstr. 1.

DK 616.419 - 072.5 - 032 : 611.718.1

Aus der Chirurg. Abteilung des St.-Josef-Hospitals, Oberhausen/Rhld. (Chefarzt: Dr. med. *Manseck)*

Über die Anwendung von Nebacetin in wäßriger Lösung im Bereich des Zentralnervensystems

von KLAUS ALBRECHT

Zusammenfassung: Das Nebacetin ist in wässeriger Lösung ein ausgezeichnet verträgliches Lokal-Antibiotikum im Bereich des Zentralnervensystems. Bei insgesamt 43 Patienten wurde das Präparat 640mal im Bereich des Zentralnervensystems angewandt (intrazerebral, peridural, intraventrikulär, intrazisternal und intralumbal). Nebenerscheinungen konnten, abgesehen von einer leichten und unbedeutenden Reizpleozytose, in keinem Falle beobachtet werden.

Summary: Nebacetin, in an aqueous solution, is an excellently tolerated local anti-bioticum in the area of the central nervous system. The preparation was administered 640 times in the area of the central nervous system on a total of 43 patients (intra-cerebrally, peridurally, intraventricularly, intracisternally, and intralumbarly). Side effects were not observed in any case aside from a slight and insignificant irritation pleocytosis.

Résumé: La nébacétine est, en solution aqueuse, un antibiotique local excellemment toléré dans la zone du système nerveux central. Chez un total de 43 patients, le produit fut appliqué 640 fois dans la zone du système nerveux central (par voies intracérébrale, péridurale, intraventriculaire, intracisternale et intrarachidienne). Des effets secondaires, abstraction faite d'une légère et insignifiante pléocytose par irritation, n'ont pu, en aucun cas, être observés.

Gleich zu Beginn der antibiotischen Ära hat man versucht, Sulfonamide, Penicillin und Streptomycin in wäßriger Lösung in den Liquorraum einzubringen, um so optimale Bedingungen zur Bekämpfung von Infektionen zu erreichen. Man erhoffte, durch die massive Einwirkung des Antibiotikums am Orte der Wahl günstigere Heilungsbedingungen zu schaffen, da die Blut-Liquor-Schranke von Medikamenten nur schwer durchbrochen wird. Dementsprechend zeigten auch die Untersuchungen von *Fleming, Cairns* und besonders von *Pilcher,* daß die intrathekale Gabe von Penicillin der intravenösen zur Behandlung von Infektionen im Bereich des Zentralnervensystems wesentlich überlegen ist.

Bei den Sulfonamiden erkannte man bald, daß die Anwendung im Bereich des Zentralnervensystems mit großen Gefahren verbunden ist, so daß derartige Versuche aufgegeben wurden. Anders verhielt es sich beim Penicillin und beim Streptomycin in wäßriger Lösung, das bei einer großen Anzahl von Patienten intrathekal reaktionslos vertragen wurde. Zahlreiche Patienten, die sonst sicher niemals geheilt worden wären, beweisen dies. Andrerseits hat jedoch die zunehmende Anwendung von Antibiotika im Bereich des Zentralnervensystems gezeigt, daß die lokale Anwendung dieser Mittel zu schwersten **Zwischenfällen und Todesfällen** führen kann.

Selbst bei Beachtung der von *Riecker* und *Oberschulte* angegebenen Dosierung von 10 000—20 000 E pro dosi für den Erwachsenen (in dieser Gegend liegen auch die anderen, in der Literatur festgelegten Dosierungsmaßstäbe), haben wir nach der lokalen Anwendung von wäßrigem Penicillin zwei schwere Zwischenfälle und einen Todesfall erlebt. Bei zwei unserer Patienten mit einem Spätabszeß und Meningitis, die bereits mehrmals Penicillin intrathekal injiziert bekommen hatten, trat am gleichen Tage im Anschluß an eine intrazisternale Injektion von 20 000 E Penicillin ein heftiger Schockzustand mit Krämpfen auf, der nur durch eine sofortige intravenöse Narkose beherrscht werden konnte. Beim dritten Fall handelte es sich um eine etwa 30jährige Frau, die mit den Zeichen eines Kleinhirntumors zur Einlieferung kam. Wegen einer plötzlich auftretenden Atemlähmung wurde eine sofortige Ventrikeldauerdrainage durchgeführt und Penicillinschutz gegeben. Die Patientin erholte sich wieder und konnte, nachdem die Drainage drei Tage lang gelegen hatte, operiert werden. Es fand sich eine kleine arachnitische Zyste, die den Liquorabfluß behindert hatte. Wegen der vorhergegangenen Ventrikeldrainage schien die Infektionsgefahr erhöht, so daß nach Beendigung der Operation im Operationsfeld 20 000 E Penicillin instilliert wurden. Sofort im Anschluß an die Einbringung des Antibiotikums traten heftige Krämpfe und der Exitus letalis ein.

Bereits 1951 wiesen *Tempini* und *Braj* auf die neurotoxische Wirkung des Streptomycins und *Riecker* und *Oberschulte* auf die krampferregende Wirkung des Penicillins hin. Weitere Arbeiten von *Friederiszick* und *Hoffecker, Cohen, Bockel, Bushe, Flesch* und *Pozsonyi, Bekeny, Matzel* u. a. folgten. Insgesamt sind nach *Bushe* bis 1957 über 22 Zwischenfälle mit Kauda- und Querschnittssyndrom und 82 schwere zerebrale Reaktionen mit zahlreichen Todesfällen in der Literatur beschrieben worden.

Bushe unterscheidet drei Gruppen von Reaktionen nach intrathekaler Penicillingabe: die meningeale, die meningomyeloradikuläre und die zerebrale Reaktion. Sie haben ihre

Ursache in der Tatsache, daß kaum ein intralumbal zu injizierendes Arzneimittel mit dem Liquor isoton ist und der Liquor selbst kaum Pufferungsmöglichkeiten hat. Aber auch allergische Reaktionen sind möglich. Wichtig in diesem Zusammenhange scheint es, noch darauf hinzuweisen, daß nach den Untersuchungen von *Bushe* die Krampfbereitschaft bei entzündlichen Erkrankungen im Bereich des Zentralnervensystems wesentlich herabgesetzt war und die Einbringung eines Krampfgiftes in den Liquorraum deshalb geringere Reaktionen hervorrief.

Bei Berücksichtigung der Untersuchungen von *Teng u. Mitarb.*, die die Wirkungen der einzelnen Antibiotika, insbesondere aber die des Neomycins und des Bacitracins, bei der lokalen Anwendung in der Neurochirurgie studierten, war es zu begrüßen, im **Nebacetin** ein geeignetes Kombinationspräparat gefunden zu haben, das gefahrlos im Bereich des Zentralnervensystems angewendet werden kann. Das Nebacetin ist eine Kombination von 33 mg Neomycin und 2500 E Bacitracin pro Ampulle. Es zeichnet sich durch ein ausnehmend breites Wirkungsspektrum aus.

Im einzelnen kann zu den Präparaten folgendes gesagt werden:

Das Bacitracin wirkt polyvalent bakterizid und macht keine Resistenz und keine Allergie. Seine Wirkungsbreite stimmt etwa mit der des Penicillins überein. Es wird von einem Bakterium der Subtilisgruppe gebildet *(Johnson, Anker* und *Meleny)*. Während es gegen gramnegative Erreger und Pilze nicht wirkt, ist es ein außerordentlich gut wirksamer Stoff gegen grampositive Erreger. Es ist das Mittel der Wahl bei Kokken- und Clostridieninfektionen, Tetanus und Gasbrand eingeschlossen. Die neuen Präparate, die evtl. nur noch Spuren von Bacitracin F enthalten (Nebacetin enthält ausschließlich Bacitracin A), sind kaum noch nephrotoxisch, so daß sie auch injiziert werden können. Immerhin ist aber bei Verdacht auf eine Nierenschädigung Vorsicht am Platze *(Meleny)*. Bei parenteraler Anwendung scheint das Bacitracin die Blut-Liquor-Schranke nicht zu passieren. Vom Hirngewebe wird es ausgezeichnet vertragen *(Meleny)*, so daß es lokal bereits prophylaktisch angewendet werden kann. *Meleny* und *Johnson* haben die Wirkweise der lokalen Bacitracinanwendung in 100 Fällen chirurgischer Infektionen erprobt und fanden dabei bei 88% der Fälle augezeichnete Resultate.

Das Neomycin hat das breiteste **Wirkungsspektrum** und wirkt mehr bakterizid als bakteriostatisch *(Waisbren)*. Es wird von einer Streptomyzesart gewonnen. Das Wirkungsspektrum des Neomycins umfaßt grampositive und gramnegative Bakterien und verschiedene Mykobakterien. Für die lokale Anwendung im Bereich des Wirbelkanals scheint die Wirksamkeit gegen Tuberkelbazillen von besonderer Wichtigkeit zu sein. Weiterhin ist beachtenswert, daß streptomycinresistente Stämme gegen Neomycin nicht resistent sind und daß es nicht so häufig wie das Streptomycin bei längerer Anwendung zur Resistenz führt *(Waksmann, Katz* und *Lechevalier)*. Das Neomycin erreicht seine höchste Aktivität in leicht alkalischem Milieu *(Hein)*. Wie die Untersuchungen von *Spencer* zeigten, ist Neomycin bei lokaler Anwendung praktisch untoxisch.

Bei **parenteraler Gabe** kann das Mittel zu Nierenschädigungen und bei etwa 10% zu fortschreitender Ertaubung führen. Im Bereich des Zentralnervensystems ist zwar die Anwendung von Neomycin in höheren Dosen ebenso wie das Streptomycin nicht ganz frei von Nebenerscheinungen, wie die Versuche von *Teng* an Katzen zeigten. Dazu ist aber von unserer Seite aus zu sagen, daß Katzen nach unseren eigenen Erfahrungen sehr empfindliche Versuchstiere sind, die u. U. bereits bei der intrazisternalen Injektion von Jodöl Krämpfe bekommen können. *Teng* betont, daß die Injektion von 5 mg Neomycin intraventrikulär reizlos bei Menschen vertragen wurde.

Bei Anwendung des Kombinationspräparates Nebacetin zeigte sich bei verschiedenen grampositiven Erregern (Streptokokken, Pneumokokken) eine synergistische Wirkung, so daß nach unseren Erfahrungen bei intrathekaler Anwendung 2 bis 3 ccm der fertigen Lösung (etwa 10 mg Neomycin und 750 E Bacitracin) genügen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Nebenwirkungen sind dabei in keinem Falle zu verzeichnen gewesen.

Im allgemeinen scheint nach den Untersuchungen von *Rammelkamp* und *Keefer*, die zwar am Penicillin durchgeführt wurden, auch für das Nebacetin die einmalige Anwendung einer therapeutisch ausreichenden Dosis für 24 Stunden bei intrathekaler Anwendung zu genügen. Die intrazisternale Anwendung scheint der lumbalen vorzuziehen zu sein *(Ericson, Cairns, Sweet, Neymann)*. Wie auch *Teng* beim Bacitracin, beobachteten wir bei der lokalen Anwendung von Nebacetin eine leichte Reizpleozytose, die aber dann nach dem Absetzen des Präparates bald verschwindet. Es muß also häufig das klinische Bild entscheiden, ob das Präparat abgesetzt werden kann und nicht die im Liquor vorhandene Zellzahl.

Folgende Wege stehen zur **Lokaltherapie bei Infektionen im Bereich des Zentralnervensystems** zur Verfügung:

1. Die lokale Anwendung nach Operationen am Hirn und Rückenmark (prophylaktisch).
2. Die Instillation in geschlossene Abszeßhöhlen.
3. Die lokale Anwendung bei eröffnetem Hirnabszeß.
4. Die intraventrikuläre, die intrazisternale und die intralumbale Anwendung.
5. Die Anwendung im Periduralraum.

1. Da das Nebacetin nach unseren Erfahrungen vom Hirn und Rückenmark, abgesehen von einer geringen Reizpleozytose, gut vertragen wird, kann es in flüssiger Form bedenkenlos nach Operationen in diesem Gebiet bereits prophylaktisch angewendet werden. Wir haben es bei infektionsgefährdeten Patienten regelmäßig bei offener und geschlossener Dura angewendet und konnten niemals Schäden dadurch beobachten. Besonders wichtig scheint uns die lokale Anwendung nach Operationen bei **frontobasalen Impressionsfrakturen** und bei Knochentransplantationen im Bereich der Stirn, die zur Dekkung der entstellenden Defekte nach frontobasalen Impressionsfrakturen durchgeführt werden.

Die frontobasale Impressionsfraktur erfordert auch heute noch, obgleich durch die Anwendung von Antibiotika die Infektionsgefahr wesentlich gemindert ist, den entstellenden Eingriff der Radikaloperation der Stirnhöhlen und Siebbeinzellen, so wie sie von *Peiper* während des Krieges bei den frontobasalen Schußverletzungen empfohlen wurde. Die Operation sollte immer zu dem am frühesten möglich erscheinenden Zeitpunkt durchgeführt werden, da eine Meningitis, wenn sie erst ausgebrochen ist, die Prognose wesentlich verschlechtert.

So können wir z. B. auf einen Fall zurückblicken, bei dem infolge der Schwere der anderen Verletzungen die Radikaloperation der frontobasalen Verletzung erst am 5. Tage nach dem Unfall bei schon bestehender Meningitis durchgeführt werden konnte. Im postoperativen Verlauf kam es immer wieder zu meningitischen Schüben, die zum Anlaß mehrerer Revisionen im Operationsgebiet, zur Ausräumung der Keilbeinhöhle und zur Radikaloperation der Kieferhöhle wurden. Trotz massiver allgemeiner Behandlung mit Antibiotika und intrathekaler Nebacetinbehandlung gelang es nicht, die Hirnhaut-

entzündung zu beherrschen, und der Patient kam etwa 32 Tage nach der Verletzung ad finem. Als Todesursache fand sich dann bei der Sektion eine lokal begrenzte eitrige Meningitis in Höhe des 6. und 7. Brustwirbels.

Bei einem anderen Patienten mit einer frontobasalen Impressionsfraktur wurde, obgleich die Frakturlinie auch durch die andere Stirnhöhle lief, nur einseitig operiert. Vier Tage nach der Operation kam es zu einer Meningitis, die trotz täglicher intrathekaler Nebacetingaben nicht zu beherrschen war. Erst nachdem am 10. Tage nach der Verletzung die Radikaloperation auch der anderen Stirnhöhle und der Siebbeinzellen durchgeführt worden war, konnte die Meningitis beherrscht werden. Ein gleichzeitig vorhandener basaler Durariß mit etwa taubeneigroßer, infizierter Hirnwunde wurde versorgt. Es wurden lokal 3 ccm Nebacetin instilliert und der Durariß durch eine gestielte Lappenplastik aus der Periorbita verschlossen. Bei der Nachbehandlung wurden täglich 3 ccm Nebacetin subokzipital eingebracht. Die Wundheilung war komplikationslos, und die Meningitis klang sofort ab. Der Patient konnte geheilt entlassen werden.

Bei einem dritten Fall wurde auf die Ausräumung der Siebbeinzellen verzichtet. Auch hier kam es 6 Tage nach der Verletzung zur Meningitis. Nach zusätzlicher Siebbeinzellenausräumung, lokaler Nebacetingabe im Operationsgebiet und täglichen Injektionen von 3 ccm Nebacetin intrazisternal klang die Meningitis rasch ab, und die Wunde heilte pp. Die Patientin konnte wiederhergestellt werden.

Insgesamt haben wir bei 9 Patienten mit frontobasalen Impressionsfrakturen (ein Patient wurde 4mal, zwei Kranke 2mal operiert) 14mal **Nebacetin im Operationsgebiet** mit und ohne Dura-Hirnverletzungen instilliert, ohne daß wir Zwischenfälle beobachten konnten. Bei allen Patienten erfolgte die Wundheilung per primam. Bei einem Patienten konnte eine bereits vor der Operation aufgetretene Meningitis nicht beherrscht werden, und es kam zum Exitus letalis.

Zur Defektdeckung nach frontobasalen Verletzungen wird von uns die Fremdknochentransplantation bevorzugt (*Albrecht, Merrem* u. a.). Bei einem Patienten haben wir ein Eigentransplantat aus der Beckenschaufel eingefügt. Die Operation wurde durchschnittlich 3 bis 6 Monate nach der Verletzung durchgeführt. Insgesamt haben wir 11 frontale Defekte (10 Fremdknochentransplantationen und 1 Eigenknochentransplantation) unter dem Schutz von 5 ccm Nebacetin im Operationsfeld gedeckt. Immer kam es zur reizlosen Einheilung des Transplantats. Nebenerscheinungen konnten bei keinem Falle beobachtet werden.

2. Zur **Behandlung des Hirnabszesses** bevorzugen wir die Punktionsbehandlung mit Instillation von Antibiotika — nachdem wir die gute Verträglichkeit von Nebacetin erkannt hatten, von 3 ccm Nebacetinlösung — in den Abszeß. Die nach der Heilung durchgeführten enzephalographischen Untersuchungen zeigten in der Regel nur wenige Hirnkammerverformungen, so daß wir ganz von der Totalexstirpation des Abszesses abgekommen sind. Nur selten waren wir gezwungen, eine Schwammdrainage durchzuführen, da die alleinige Punktionsbehandlung nicht schnell genug zum Ziele führte oder der Abszeß so rindennahe lag, daß eine Punktionsbehandlung nicht möglich war.

Obgleich wir, ebenso wie *Bushe*, beim Hirnabszeß, wohl infolge seiner dichten Abgrenzung zum Hirngewebe, niemals bei der Anwendung von Penicillin und Streptomycin schädliche Folgen sahen, sind wir doch zum Nebacetin übergegangen, da es einmal absolut reizlos ist und zum anderen ein sehr breites Wirkungsspektrum besitzt. Die von uns instillierte Dosis betrug in der Regel 3—5 ccm der Standardlösung.

Meist kommt es bereits nach der ersten Anwendung zu einer Verflüssigung des Abszeßeiters, und der Abszeßinhalt wird steril. Wie die Untersuchungen von *Dressler* zeigten, ist eine ausreichende Konzentration des Antibiotikums längere Zeit

Tabelle 1
Übersicht über die Anzahl der örtlichen Nebacetin-Anwendungen im Bereich des Zentralnervensystems

Art der Krankheit	Pat.-Zahl	lokal Op.-Gebiet	intra-zerebral	intra-ventrikulär	intra-zisternal	intra-lumbal	peridural	Bemerk.
	Ort u. Anzahl der örtl. Anwendung von Nebacetin							
Meningitis (hämatogen, infektiös)	4				26			
Hirnabszeß (Punktionsbehandlung)	5		29		42			
Hirnabszeß (Schwammdrainage)	3		84		61			1+
Epiduraler Abszeß (Kopf)	2	2			12		10	
Frontobasale Impressionsfraktur (prophyl. nach Radikaloperation)	4	4			20			
Frontobasale Impressionsfraktur mit Meningitis bei verspäteter Radikaloperation	3	8			54	25		1+
Liquorfistel (nach Trepanation, traumatisch)	5				93			
Lumbale Liquorfistel (postop., angeboren)	5			42	30	57		
Wirbelosteomyelitis nach Bandscheibenoperation	1						30	
Schädeldefektdeckung (10 Fremdknochen, 1 Eigenknochen)	11	11						
Summe	43	25	113	42	338	82	40	640

vorhanden. Nach 4—6 Punktionen ist der Abszeß abgeheilt. Insgesamt haben wir 32 Patienten mit Hirnabszeß mit geschlossener Punktionsbehandlung behandelt. 3 Patienten davon starben, bei allen anderen konnte Heilung erzielt werden. Bei 5 Patienten dieser Serie wurde als Antibiotikum Nebacetin instilliert. Die durchschnittliche Menge betrug 3—5 ccm der Standardlösung. Alle 5 Patienten konnten geheilt werden.

Die breite Eröffnung des Abszesses mit Schwammdrainage, wie wir sie früher in der Regel durchführten, ist heute ganz in den Hintergrund getreten. Nur in wenigen Fällen, besonders bei ganz rindennahen Abszessen, waren wir gezwungen, sie durchzuführen. Im einzelnen gingen wir dabei so vor, daß beim täglichen Schwammwechsel der Schwamm mit Nebacetinlösung getränkt wurde. Gleichzeitig wurden 3 ccm Nebacetin, ebenso wie bei der Punktionsbehandlung, intrathekal verabreicht. Insgesamt haben wir das Nebacetin bei 3 Patienten lokal angewendet, von denen einer starb. Es handelte sich dabei jedoch um eine postoperative Abszeßbildung nach Okzipitallappenresektion, die mit den inneren Liquorräumen in Verbindung stand. Immerhin konnte aber auch trotz dieser ungünstigen Verhältnisse eine Überlebensdauer von 31 Tagen erzielt werden.

Den breitesten Raum nimmt natürlich die **Anwendung von Nebacetin im Liquorraum** ein. Die verschiedensten Indikationen — seien es postoperative Liquorfisteln oder sonstige Meningitiden — rechtfertigen die lokale Anwendung von Nebacetin im Liquorraum.

Nach unseren Erfahrungen sind alle Anwendungsmöglichkeiten — subokzipital, lumbal und intraventrikulär —

möglich, ohne Schäden zu befürchten. Wir haben das Nebacetin bei insgesamt 43 Fällen 462mal im Liquorraum angewendet (42mal intraventrikulär, 338mal subokzipital, 82mal lumbal), ohne dabei auch nur die geringsten Nebenwirkungen zu beobachten. Die Heilungserfolge waren immer außerordentlich zufriedenstellend.

Das bedeutet aber durchaus nicht, daß man sich — abgesehen von der reinen Meningokokkenmeningitis — vertrauensvoll auf die gute Wirkung eines Antibiotikums verlassen kann. Auch heute noch ist bei jeder Meningitis auf dem schnellsten Wege die Ursache aufzuklären und, falls eine fortgeleitete Infektion (Nebenhöhlen, Ohr) vorliegt, der Infektionsherd zu beseitigen. Selbst höchste Dosen von Antibiotika, die lokal und parental verabreicht werden, können ohne radikale Beseitigung des Herdes das Krankheitsbild sehr häufig nicht beeinflussen.

Schrifttum: Albrecht, K.: Vortrag Bayerischer Chirurgen-Kongreß vom 18. 7.—20. 7. 1957. — Bekeny, G.: Zbl. ges. Tuberk.-Forsch., 64 (1954), S. 366. — Bockel, P.: Dtsch. med. Wschr., 22 (1953), S. 810. — Bushe, K. A.: Med. Klin., 53 (1958), S. 1097. — Bushe, K. A.: Acta neurochirurgica, 5 (1957), S. 391. — Cairus, H.: Brit. J. Surg., 32 (1944/45), S. 199. — Cohen, M. M.: J. Neuropath., 11 (1952), S. 335, Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 84 (1954), S. 87. — Ericson, K.: J. Amer. med. Ass., 132 (1946), S. 561. — Felsch, J. u. Pozsonyi, J.: Tuberkulosearzt, 7 (1956), S. 434. — Fleming, A.: Penicillin und seine praktische Anwendung, Thomas-Verlag, Kempen/Ndrrh. (1950). — Fleming, A.: Lancet, 1 (1942), S. 732. — Fleming, A.: Lancet, 2 (1943), S. 434. — Friederiszick, F. K. u. Hoffecker, E.: Dtsch. med. Wschr., 52 (1956), S. 2114. — Hein, H.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1475. — Hein, H.: Zbl. Bakt.-Abt. I-Orig., 165 (1956), S. 46. — Hein, H.: Arzneimittel-Forsch., 4 (1954), S. 282. — Johnson, B. A., Anker, H. u. Meleney, F. L.: Science, 102 (1945), S. 376. — Matzel, W.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 751. — Meleney, F. L. u. Johnson, B. A.: J. Amer. med. Ass., 133 (1947), S. 675. — Meleney, F. L.: Surgery, S. Louis, 8 (1940), S. 848. — Merrem· Acta neurochir., Suppl., 3 (1955), S. 18. — Neymann: zit. bei Bushe, Acta neurochir. — Rammelkamp, Ch. u. Keefer, C. S.: J. Clin. Invest., 20 (1941), S. 433; Amer. J. Med. Sci., 205 (1943), S. 342. — Riecker, O. E. u. Oberschulte, H.: Z. Laryng. Rhinol., 31 (1952), S. 509. — Spencer, Sweet u. Mitarb.: J. Amer. med. Ass., 127 (1945), S. 263. — Tempini, L. u. Braj, E.: G. I. I. 5 (1951): 384, Ref. schweiz. Z. Tuberk. X, 2 (1953), S. 125. — Teng, P.: Antibiotics Ann. (1953/54), S. 244. — Teng, P., Cohen, I. u. Meleney, F. L.: Surg. Gynec. Obstet. (Chicago), 92 (1951), S. 53. — Teng, P. u. Meleney, F. L.: Surgery, S. Louis, 33 (1953), S. 321. — Waksman, S. A., Katz, E. u. Lechevalier, H.: J. Lab. clin. Med., S. Louis, 36 (1950), S. 93. — Waksman, S. A. u. Lechevalier, H. A.: Science, 109 (1949), S. 305. — Weisbren, B. A.: Ars. med. Basel, 46 (1956), S. 82. — Weisbren, B. A. u. Spink, W. W.: Ann. sut. Med., 33 (1950), S. 1099.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. Albrecht, Oberhausen/Rhld., St.-Joseph-Hospital, Chir. Abt.

DK 616.83 - 085 Nebacetin

LEBENSBILD

Zum 70. Geburtstag von Prof. Dr. med. et phil. A. W. Forst

von H. HALBACH

Zusammenfassung: A. W. Forst, geb. am 10. Juni 1890, Dr. med. et phil. (als Chemiker), Schüler *R. Willstätters* und *W. Straubs*, habilitierte sich 1928 für Pharmakologie, Toxikologie und Chemotherapie. 1946 wurde er auf den Münchner Lehrstuhl für Pharmakologie berufen. Dekan der medizinischen Fakultät 1946 und 1947, seit 1951 Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, erstreckt er sein aktives Interesse über spezielle Fragen des Fachs, wie solche der Entgiftung, Pharmakologie von Naturprodukten und theoretische Probleme, hinaus auf aktuelle Fragen der Arzneimittelkontrolle und -gesetzgebung sowie der medizinischen Studienreform.

Summary: A. W. Forst, born on June 10, 1890, Dr. med. et phil. (as a chemist), pupil of R. Willstätter and of W. Straubs, qualified for inauguration as an academic lecturer in pharmacology, toxicology, and chemotherapy in 1928. In 1946, he was called to the Munich chair for pharmacology. Dean of the medical faculty in 1946 and 1947, since 1951 member of the Bavarian Academy of Sciences, his active interest extends beyond special problems of his field, such as detoxication, pharmacology of natural products, and theoretical problems, to current problems of drug control and drug legislation as well as to the reform of medical studies.

Résumé: A. W. Forst, né le 10 juin 1890, Docteur en médecine et philosophie (en tant que chimiste), élève de *R. Willstätter* et *W. Straub*, se fit agréger en 1928 pour la pharmacologie, la toxicologie et la chimiothérapie. En 1946, il obtint la chaire de pharmacologie à l'Université de Munich. Doyen de la Faculté de Médicine en 1946 et 1947, depuis 1951 membre de l'Académie Bavaroise des Sciences, son intérêt actif porte sur des problèmes spéciaux de la branche, tels que la désintoxication, la pharmacologie de produits émanant de la nature et problémes théoriques: en sus, questions actuelles du contrôle des médicaments, législation sur les médicaments et réforme des études de médecine.

Wer ihm am 10. Juni 1960, wenn er — nach dem Kalender — 70 Jahre alt wird, gratulieren will, wird A. W. Forst an seinem Platz finden. Er wird alle die guten Dinge, die an einem solchen Tage zu erscheinen pflegen, ein wenig beiseite gerückt haben, die in ihnen ausgedrückte Freundschaft und Verehrung mehr schätzend, als es die Geste, von der brennend gehaltenen Zigarre gedämpft, glauben machen könnte. Mit einer ähnlichen Geste mag er auch die dargebrachten Glückwünsche kommentieren, die in sie einbezogene Zukunft mit Vergangenem verbindend.

Es wird von dem soeben vollendeten Neubau des Instituts die Rede sein, das er mit Genugtuung einem Nachfolger wird übergeben können. Zweimal hat Forst das Institut gebaut: Vor mehr als 30 Jahren mit *Walther Straub* als eines der modernsten der Zeit, die damalige Epoche der klassischen Pharmakologie widerspiegelnd. Nach Kriegsende als Nachfolger seines 1944 gestorbenen Lehrers *Straub* auf den Münchener Lehrstuhl berufen, mußte Forst sich sein Institut noch einmal bauen. Von den dabei zu überwindenden, oft grotesk anmutenden Schwierigkeiten wird der Besucher kaum mehr aus seinem Mund erfahren als darüber, daß er aus den zerbombten Trümmern des alten Hauses gezogen werden mußte, nicht ungefährlich verletzt.

Im jetzigen Neubau sieht der Besucher wieder einen aktuellen Querschnitt durch die Methodik der mehr „analytisch" gewordenen Pharmakologie — wie wenn der wissen-

schaftliche Werdegang Forsts sich hier bestätigte. Nach der allgemeinen Medizin hat er bei *Willstätter* die Chemie studiert und promoviert, eine fruchtbare Kombination, in ungewöhnlicher Reihenfolge von konsequenter Systematik zeugend. Seine Habilitationsarbeit über die Entgiftung der Blausäure hat die folgerichtige und erfolgreiche Übertragung einer chemischen Entgiftungsreaktion ins Biologische zum Inhalt. 30 Jahre später stellt er das umfangreiche Kapitel „Entgiftung" für das Nachfolgewerk des „*Hammarsten*" zusammen.

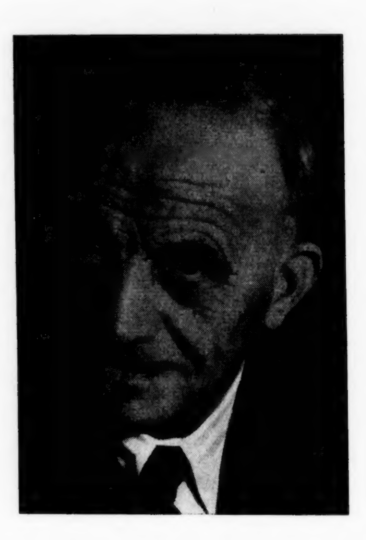
Forst hat viel mehr erarbeitet als veröffentlicht. In enzyklopädischer Vollständigkeit werden in seinen Veröffentlichungen die Probleme aufgerollt, sei es in der ca. 4000 Zitate bearbeitenden Monographie über Wismut in *Hefiters* Handbuch der experimentellen Pharmakologie, sei es in Experimentalarbeiten, u. a. über Mutterkorn, Giftlattich, Arnika, Nikotin. Der enzyklopädische Geist der Pharmakologie herrscht auch in der von Forst zusammengetragenen Institutsbibliothek, wohl der vollständigsten auf ihrem Gebiet in Deutschland. Er ist seit vielen Jahren Mitherausgeber der Münch. med. Wschr. sowie der Zeitschrift für Biologie und wissenschaftlicher Beirat einer Reihe weiterer Periodika.

Die Begegnung der *Straub*schen Ideen vom Logos der Arzneimittelwirkung mit seiner chemisch geschulten analytischen Einstellung mußte, fast zwangsläufig, die Probleme und Problematik der „rationellen Therapie" zu einem wesentlichen Anliegen A. W. Forsts werden lassen. Viele Wege standen und stehen ihm offen, um diesem Prinzip zu dem ihm gebührenden Platz zu verhelfen, als einem der Pfeiler ärztlichen Handelns: angefangen von der akademischen Erziehung des Arztes in einer beredten und im engeren Sinn des Wortes anschaulichen Experimentalvorlesung über Bemühungen zur Studienreform als ständiger Vertreter der Münchener Fakultät im medizinischen Fakultätentag — mit dem Erfolg der Aufnahme eines pharmakologisch-experimentellen Kurses in den Ausbildungsplan; bis schließlich zu einer sehr aktiven Teilnahme an Fragen des DAB sowie der Arzneimittelgesetzgebung als langjähriger Mitarbeiter des Bundesgesundheitsrats und seiner Vorläufer. Zu der schon klassisch gewordenen offiziellen Auswertung von herzwirksamen Glykosiden am Münchener Institut gesellte sich, als einer der ersten Nachkriegsbeiträge zum Wiederaufbau einer unabhängigen Arzneimittelkontrolle, die Insulinprüfstelle des Deutschen Insulinkomitees, deren ehrenamtliche Leitung Forst seit 1948 innehat.

Vom Beginn seiner akademischen Laufbahn an pflegte Forst den Gedanken der rationellen Therapie ganz besonders im theoretischen und praktischen Unterricht der Arzneiverordnung. Im gleichen Sinn fördert er die theoretische und praktische pharmakologische Ausbildung der Anästhesisten, sobald deren Fach in Deutschland heimisch wird.

Die Kollegen seiner Fakultät wählten Forst zum Dekan des ideellen und materiellen Wiederaufbaus in den zwei ersten Jahren nach Wiedereröffnung der Universität, die Kollegen seines Fachs zum Vorstand der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, die er seit 1955 beim International Council of Pharmacologists vertritt. 1951 wurde er in die Bayerische Akademie der Wissenschaften gewählt.

Wenn das Gespräch, im Rückblick auf die Laufbahn des Forschers und Lehrers, den einen oder anderen dieser Punkte berührt hat, so möchte der Besucher wohl noch Gedanken austauschen mit dem Humanisten und kritischen Zeitbeobachter; mit dem Alpinisten, der manchen Berg für den Schi ent-



deckte und an seinem 60. Geburtstag noch auf das Totenkirchl im Wilden Kaiser kletterte; mit dem Musikfreund, den die Fülle der Berufsaufgaben das Instrument an die Gattin abtreten ließ. Aber dies würde den Rahmen eines Besuchs in seinem Institut überschreiten, und auch die Zeit, in die wir uns mit den wartenden Kandidaten teilen müßten, die den Rat ihres Prüfungsvorsitzenden (seit 15 Jahren) brauchen.

Und wenn der Besucher nun seine aufrichtigen Wünsche für glückliche Erfüllung aller Gedanken und Pläne des heute zu Ehrenden darbringt, so darf er das auch im Namen der dankbaren Schüler, Mitarbeiter und Freunde A. W. Forsts.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Ing. H. Halbach, z. Z. Weltgesundheitsorganisation, Genf.

DK 92 Forst, A. W.

AUSSPRACHE

Zur Verjugendlichung der Frauen

von K. SALLER

Unter dem Titel „Über die ‚Retardation' des Alterns der Frauen" verweist *Lickint* (Münch. med. Wschr., 102 [1960], 14, S. 691) für seinen Wirkungsbereich Dresden neuerdings auf die Verjugendlichung der Frauen, im Somatischen auf die Späterlegung ihrer Menopause. Er konkretisiert damit einen (von ihm auch angeführten) Hinweis *Aschners* aus dem Jahr 1931 und bestätigt im übrigen Angaben, die dazu von anderer Seite bereits mehrfach vorliegen (so *Gaehtgens*, Med. Klin., 46 [1951], S. 997 u. a.). Zugleich analysiert er Einzelsymptome und Zusammenhänge dieser Erscheinung näher. Zu der Bezeichnung „Retardation" für die beschriebenen Erscheinungen kommt *Lickint*, weil er sie für das „Gegenstück" der seit langen Jahren so benannten Akzeleration hält.

Ich möchte gegen die **Bezeichnung „Retardation"** für die geschilderten Symptome Bedenken anmelden. Die Späterlegung der Menopause bei den Frauen ist nicht das „Gegenstück" der sogenannten „Akzeleration", wenn auch mit der Akzeleration eine Früherlegung der Menarche einhergeht. Tatsächlich zeigt die Akzeleration auch eine Reihe anderer, mit der Früherlegung der Menarche nicht direkt korrelierter Eigentümlichkeiten, so eine Zunahme der Körpergröße und verschiedene, nicht immer harmonisch verlaufende seelische Veränderungen. Die Verjugendlichung auch der älteren Frauen ist in Wirklichkeit nicht das Gegenstück der „Akzeleration", sondern ihr Äquivalent im höheren Alter. Es hat sich auch für die Einzelfälle ergeben, daß sich eine Vorverlegung der Menarche im Sinn der Akzeleration mit einer Späterlegung der Menopause verbindet, daß sich also ganz allgemein im Zug der hier hereinspielenden Vorgänge die Generationsphase der Frauen verlängert hat. Es handelt sich somit offensichtlich um einen Gesamtvorgang, in dem die Symptome seitens des Genitale nur einen Ausschnitt darstellen. Der Begriff „Retardation" würde in solchen Zusammenhängen die Gegebenheiten nur ganz äußerlich kennzeichnen und nicht ihrem Wesen nach. Dazu kommt, daß der Begriff „Retardation" in der Literatur auch schon vorweggenommen ist für die Wachstumsverzögerungen, die — nun als echtes Gegenstück der **„Akzeleration"** — jeweils nach den beiden Weltkriegen bei der deutschen Jugend als Wachstumsverlangsamung und Späterlegung der Menarche sich bemerkbar gemacht haben. Für „Akzeleration" und „Retardation" zusammen ist nach solchen Beobachtungen dann auch bereits von „Alterationen" im menschlichen Lebensablauf gesprochen worden. In einer solchen Lage den Begriff „Retardation" nun noch einmal und zwar in ganz anderem Sinn für das Klimakterium der Frau und seine Späterlegung zu verwenden, würde nur Verwirrung schaffen.

Wenn man nach einer einfachen Bezeichnung für die Vorgänge bei der Akzeleration im menschlichen Lebensablauf sucht, die dem Wesen dieser Vorgänge sowohl für die Jugend als auch für das spätere Alter einigermaßen adäquat ist, dann möchte ich in erster Linie an den Begriff der **„Verjugendlichung"** denken, der vor allem von *Hilzheimer* schon lange vertreten wurde. (*Bolk* hat für dieselbe Sache von einer „Fetalisation" gesprochen, dabei allerdings wie auch *Hilzheimer* noch keine Kenntnis von der Früherlegung auch der Menopause bei den Frauen gehabt. Doch ist der Begriff der Fetalisation für die gynäkologische Praxis wohl nicht ganz geeignet: Die Frauen werden sich kaum geschmeichelt fühlen, wenn sie im Zusammenhang mit einer Späterlegung ihrer Menarche als „fetalisiert" bezeichnet werden — so wie *Bolk* ganz allgemein den Menschen als einen „geschlechtsreif gewordenen Primatenfötus" bezeichnet hat.) Man könnte dann, wenn es schon ein lateinischer Fachausdruck sein soll, der die verschiedenen zusammenhängenden Vorgänge kennzeichnet, den *Hilzheimer*schen Begriff der Verjugendlichung einfach in **„Juvenilisation"** übersetzen, was zugleich den Vorteil hätte, daß der neue Begriff in der Aussprache einigermaßen schwierig ist und deshalb hoffentlich nicht allzu häufig gebraucht wird.

Schrifttum: Bolk, L.: Das Problem der Menschwerdung. G. Fischer, Jena (1926). — Hilzheimer, M.: Historisches und Kritisches zu Bolks Problem der Menschwerdung. Anat. Anz., 62 (1926), S. 110. — Saller, K.: Von der Plastizität der menschlichen Typen. Experiential., 6 (1950), S. 161; Über die Alterationen im menschlichen Lebenslauf. Z. Alternsforschg., 5 (1951), S. 345; Die Vorverlegung der Geschlechtsreife in unserer Zeit. Ärztl. Prax., 10 (1958), S. 524; Das Problem der Größenzunahme. Orion (1959), S. 421.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. phil. Dr. med. K. Saller, München 2, Richard-Wagner-Straße 10/1.

DK 612.66

FRAGEKASTEN

Frage 72: Bei einer 20j. Patientin ist die rechte Brust stark entwickelt, während die linke Brust etwa der Brust einer 14jährigen entspricht. Wie kann dieser Zustand geändert werden?

Antwort: Die **Anisomastie** beruht auf einer ungleichen Anlage der Brustdrüse und auf einer Störung der Brustdrüsenentwicklung schon im Embryonalleben. Eine Kausalbehandlung ist deshalb nicht möglich. Mit chirurgischen Methoden der Mamma-Plastik läßt sich aber durch Verkleinerung der größeren Mamma auf das Format der zurückgebliebenen kleineren Mamma meist ein kosmetisch gutes Ergebnis erzielen, wenn die Plastik von einem erfahrenen Chirurgen vorgenommen wird.

Prof. Dr. med. G. *Döderlein*, München 19, Schlagintweitstraße 18

Frage 73: Was ist über den Verlauf von nicht behandelten bzw. nicht operativ behandelten Blasenpapillomen bekannt? Können diese — zum Geschlecht der Warzen gehörigen Gebilde — auch wie die Warzen der äußeren Haut spontan verschwinden?

Antwort: Ein **spontaner Rückgang von Blasenpapillomen** wurde weder nach meinen Erfahrungen noch nach den mir bekannten Literaturstellen beobachtet. Eine Operation ist unbedingt in allen Fällen zu empfehlen.

Prof. Dr. med. *E. May*, Urolog. Krankenhaus, München 15, Thalkirchner Str. 48

Zu Frage Nr. 10 (1960), 4, S. 199: Priv.-Doz. Dr. med. *Wolfgang Knierer* beantwortet diese Frage über den **penetranten Körpergeruch mancher Menschen** sehr schön und führt u. a. aus, daß man bis jetzt noch nicht wisse, warum dieser Körpergeruch von Mensch zu Mensch verschieden sei. Vor kurzem las ich in einer autorisierten Übersetzung des „Grundriß der Anthropologie" „Les Races Humaines", von *P. Lester* und *J. Millot*, übersetzt von Dr. med. rer. nat. *F. Falkenburger*, Verlag von Moritz Schauenburg, Lahr, 1947, nähere Einzelheiten, und zwar führte der Verfasser aus, daß es bei den einzelnen Menschenrassen und auch innerhalb derselben nicht nur zahlenmäßig unterschiedliche Hautdrüsen gibt, sondern auch Drüsen, die in der Funktion variieren. Versuche, durch eine chemische Analyse diese Ausscheidungsprodukte zu differenzieren, führten dahin, daß man feststellte, daß in der Achselhöhle vor allen Dingen Capronsäure und flüchtige Fettsäuren gehäuft auftreten. *d'Arsonval* konnte zeigen, daß der Schweiß der Neger mehr Fettstoffe als der der Weißen enthält, was ja auch in den verschiedenen Gerüchen der schwarzen, gelben und weißen Rasse, die ja der Rasse sogar den besonderen Geruch geben, allgemein bekannt ist.

Inwieweit der spezifische Geruch nicht nur einem jeden Menschen, sondern sogar einer Rasse anhaftet, geht daraus hervor, daß man früher in den Vereinigten Staaten selbst Hunde nach dem Geruch dressierte, um damit flüchtige Negersklaven wieder einzufangen. Dieser spezifische Geruch ist selbst durch Sprichwörter belegt: „The Lord he knows his Nigger well, He knows his Nigger by the smell."

Im allgemeinen ist der Artgeruch einer Rasse untereinander weniger unangenehm, d. h. der Geruch der Weißen wird unter der weißen Rasse im allgemeinen weniger auffällig erscheinen, er wird aber von anderen Rassen als ranzig, süßlich oder bitter bezeichnet, besonders bei Erwachsenen und speziell bei Frauen. Besonders soll die weiße Rasse der asiatischen Unbehagen einflößen. Wie sehr auch der Geruch artspezifisch ist, geht daraus hervor, daß Abessinier und Eingeborene des Amazonas durch ihre Nase den Weißen schon erkennen und erraten, ohne ihn zu sehen. Ein Zeichen dafür, wie doch unser Geruch sehr stark sein muß und daß nur die Gewohnheit verhindert, ihn zu bemerken.

Interessant ist, daß Polynesier und Eingeborene Australiens ebenfalls einen spezifischen Geruch ausströmen. Dagegen sollen die Eingeborenen Amerikas keinen besonderen Geruch besitzen, und *Hrdlicka* leitet daraus unterschiedliche Merkmale ab.

Der Geruch der Asiaten soll nur sehr schwach ausgeprägt sein, bei den Japanern soll er völlig fehlen; deren Schweiß soll geruchlos sein. Bei den Chinesen soll besonders am Haarboden ein spezifischer Geruch nachzuweisen sein. Es wird aber beschrieben, daß einzelne Individuen in Japan in Ausnahmefällen ebenso wie die europäische Rasse an penetrantem Körpergeruch leiden.

Mit diesem Hinweis möchte ich darlegen, daß der penetrante Körpergeruch nicht nur ein Problem darstellt, das bei uns Europäern auftritt, sondern welches rassische Eigentümlichkeiten aufzuweisen scheint und darüber hinaus zeigt, daß doch der Frage nach der Ursache nachgegangen worden ist und man eine chemische Analyse zum Teil schon durchgeführt hat.

Oberarzt Dr. med. G. *Gerber*, Facharzt für Chirurgie, Karl-Marx-Stadt

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Franke*)

Antikoagulantien

von W. O. STRIK

Seit über einem Jahrzehnt spielen gerinnungshemmende Stoffe in der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Zwar besteht noch keine Klarheit, ob eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei der Entstehung von Thromboembolien beteiligt ist. Denn anscheinend sind Endothelschädigung und verringerte Durchströmungsgeschwindigkeit die wesentlichen ursächlichen Faktoren. Marx (41) bezeichnet auch dementsprechend die Thrombozytenadhäsion an alterierten Gefäß- und Herzoberflächen als Anfangsstadium der meisten Thrombusbildungen. Einigkeit herrscht aber darüber, daß eine deutlich verminderte Gerinnbarkeit des Blutes eine Thrombose ausschließt.

Auf Grund der verschiedenen Eigenschaften der Antikoagulantien (A.) lassen sich drei Gruppen unterscheiden: Heparin und Heparinoide, Cumarinderivate und Indandione, seltene Erden.

Heparin (Liquemin — Hoffmann-La Roche; Thrombophob — Nordmark) ist ein Polyschwefelsäureester des Mukoitins, wasserlöslich, das in fast allen tierischen Geweben vorkommt, hauptsächlich aber aus Rinderlunge gewonnen wird. Da es sich um keine einheitliche chemische Verbindung handelt, ist eine Synthese nicht möglich. Heparin hemmt die Bildung der aktiven Blutthrombokinase, des Thrombins und des Fibrins (50, 63, 80). Aus diesem Wirkungsmechanismus erklärt sich das rasche Einsetzen des therapeutischen Erfolges, andererseits ergibt sich daraus die Möglichkeit, das im Blut kreisende Heparin durch ein Antidot (Protaminsulfat) schlagartig zu neutralisieren und die ursprünglichen Gerinnungsverhältnisse wiederherzustellen. Von den weiteren Eigenschaften des Heparins sei noch erwähnt, daß es wenig kumuliert und keine kapillartoxische Wirkung zeigt (59). Newcomb hält den antithrombotischen Effekt des Heparins bei akuter Thrombophlebitis für größer als den der Cumarinderivate. Auch Begemann bezeichnet die A.-Therapie mit Heparin als die beste und wahrscheinlich ungefährlichste.

Da die Wirkung des Heparins nur einige Stunden anhält, ist es notwendig, in bestimmten Intervallen, die mindestens vier Stunden betragen sollen (50), das Mittel zu verabreichen. Als Anfangsdosis werden im allgemeinen 50 000—80 000 E gegeben (100 E = 1 mg), als Dauerdosis 40 000—45 000 E. Stamm bezeichnet diese Dosierung als ausreichend, ohne daß ein Blutungsrisiko besteht. Jürgens gibt täglich 45 000—90 000 E, verteilt auf vier Injektionen. Runge u. Hartert verabreichen bei tiefen Beckenvenenthrombosen sofort 25 000 E i.v., anschließend sechsstündlich 15 000 E; am zweiten Tag morgens und abends je 20 000 E, mittags 15 000 E, reduzieren nach drei bis vier Tagen auf eine Erhaltungsdosis von dreimal 15 000 E für zehn bis zwölf Tage. Das Ausschleichen erfolgt über eine weitere Verringerung der Dosis auf zweimal und einmal 15 000 E. Bei einer akuten Lungenembolie werden als Anfangsdosis 25 000—50 000 E und eine Tagesdosis von 55 000 E (s. o.) ab zweitem Tag bis zur völligen Fieberfreiheit gegeben. Erst dann erfolgt die allmähliche Reduzierung nach obigem Schema. Gibt man Depotpräparate, so ist zu beachten, daß damit wegen des verzögerten Wirkungseintrittes die Therapie nicht eingeleitet werden darf.

Unverträglichkeit und allergische Symptome (Tachykardie, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, gelegentlich auch Schock und Kollaps) werden nach Kautzsch in der Literatur mit 2 % angegeben; Zukschwerdt u. Thies nennen 0—10 %. Haarausfall tritt bei Heparin und Heparinoiden häufiger auf als bei den Dicumarinen, klingt aber nach einigen Wochen wieder ab. Wesentlichster Nachteil des Heparins ist aber der hohe Preis, der, zusammen mit den Schwierigkeiten bei der Herstellung des Mittels, Anlaß zu den Bemühungen um ein synthetisches Ersatzpräparat war.

Von den **Heparinoiden** ist das in Deutschland bereits seit 1949 im Handel befindliche und sehr viel angewandte **Thrombocid** (Dr. *Benend* K. G.) zu nennen, ein halbsynthetisches Präparat, das aus pflanzlichen Ausgangsstoffen gewonnen wird. In seinen Eigenschaften ähnelt es weitgehend dem Heparin. Als Dosierung gibt Jürgens 900—1200 mg pro Tag an, verteilt auf vier Injektionen; Stamm nennt als Tagesdosis 600—900 mg.

Bei dem Mukopolysaccharidpolyschwefelsäureester **Eleparon** (*Luitpold*-Werke), hergestellt aus tierischen Organen, handelt es sich nach Marx um eine relativ heparinähnliche Substanz bzw. einen Heparinkörper, der nach Schild hinsichtlich seiner Eigenschaften zwischen dem Nativ-Heparin und den Heparinoiden steht. Es besitzt eine relativ hohe Antithrombinwirkung und hemmt als Antithrombokinase und Antithrombin die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin (62). Wie bei Heparin und Heparinoiden besteht also ein unmittelbarer Effekt, der durch Protaminsulfat sofort unterbrochen werden kann. Im Tierversuch vertrugen Kaninchen die 50—100fache Dosis derjenigen, die beim Menschen für eine einmalige Injektion in Frage kommt. Im Meerschweinchen-Anaphylaxietest wurde kein Schock beobachtet. Mehl testete die Verträglichkeit durch Gabe von 20 000—40 000 E pro die über 20 Tage in einigen Fällen: im allgemeinen wurde das Mittel gut vertragen, nur gelegentlich traten Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Inappetenz und Durchfälle auf, die aber nach Absetzen des Medikaments wieder abklangen. Kautzsch beobachtete sehr selten leichte Tachykardie oder flüchtiges Schwindelgefühl, aber nicht Haarausfall, der theoretisch denkbar wäre. Marx nennt als Nebenwirkung jedoch die Auslösung eines Anfalles mit schwerem Kollaps bei einer Epileptikerin mit relativ seltenen Anfällen und schwere Durchfälle bei einem 28j. Mann. Auch beobachtete er eine erheblich gesteigerte Anfallsbereitschaft bei einem weiteren Epileptiker, so daß der Autor vor der Anwendung von A. bei diesem Anfallsleiden warnt.

Eleparon ist auf einen Gehalt von 5000 E/ccm eingestellt, wobei eine Einheit Eleparon der Aktivität von einer Einheit Heparin entspricht und 100 Einheiten wiederum 1 mg gleichzusetzen sind. Als Tagesdosis werden 30 000—80 000 E, in schweren Fällen bis zu

120 000 E, auf vier intravenöse Injektionen verteilt, empfohlen, als Depot zweimal täglich 15 000—20 000 E (29). Schild verabreicht die Tagesdosis in den ersten Tagen zu gleichen Teilen i.v. und i.m., im weiteren Verlauf nur i.m. Nach Eintritt des Erfolges ist es wichtig, sich unter Reduzierung der Einzeldosen und intramuskulärer Injektion auszuschleichen, da viele Rezidive als Folge einer Gegenregulation eintreten, wenn ein A. zu schnell abgesetzt wird.

Runge u. Hartert berichten über ihre Erfahrungen in der Behandlung von tiefen Beckenvenenthrombosen und Lungeninfarkten mit Heparin ohne **Kontrolle der Blutgerinnung.** Dies sei jedoch nur unter Verzicht auf eine Prophylaxe und eine kombinierte Behandlung mit Cumarinen zugunsten einer möglichst frühen Erfassung der beginnenden Thrombose und drohenden Embolie bei unmittelbar einsetzender Therapie möglich. Erythrozyten im Urin, Hämatome an der Einstichstelle, Zahnfleisch- oder Nasenbluten beweisen eine Blutungsgefahr, wobei es sich empfiehlt, die Pausen zwischen den Injektionen zu verlängern, die Therapie aber wegen der Gefahr eines Rezidivs nicht abzusetzen, da das im Blut kreisende Heparin im Bedarfsfall momentan neutralisiert werden kann.

Auch Newcomb führt die Therapie mit Heparin ohne Test durch. Nur bei rasch fortschreitender Thrombose und Resistenz gegenüber Heparin empfiehlt er die Bestimmung der Gerinnungszeit drei Stunden nach der letzten Gabe und eine größere Dosis, wenn keine Verlängerung eingetreten ist. Ebenso hält Kautzsch eine Kontrolle der Gerinnungsvalenz im Normalfall bei der angegebenen Dosierung (s. o.) bei der Anwendung von Eleparon nicht für erforderlich. Bei zu erwartenden Störungen ist die Bestimmung der Nativblutgerinnungszeit nach *Lee-White*, der Antithrombintest nach *Jürgens* oder die Bestimmung der Rekalzifizierung nach *Howell*, erforderlich.

Mehl empfiehlt dagegen generell die Durchführung einer der genannten Untersuchungsmethoden, obwohl er keine Blutungen beobachtete. Jürgens weist darauf hin, daß auf eine Kontrolle des Blutgerinnungssystems bei der Therapie mit Heparin und Heparinoiden nur in den ersten drei Tagen verzichtet werden darf, daß sie danach aber grundsätzlich notwendig ist. Kurz vor der nächst fällig werdenden Injektion sollen die Kontrolltests wenigstens auf das Doppelte der Normalzeit verlängert sein. Bei guter Einstellung genügt eine Kontrolle jeden dritten Tag.

Die Erforschung der **Cumarine** ist eng verknüpft mit der einer hämorrhagischen Erkrankung von Kühen in Kanada, die anscheinend auf einer Ungerinnbarkeit des Blutes beruhte und immer dann auftrat, wenn die Tiere verdorbenen süßen Klee gefressen hatten. Man entdeckte schließlich, daß es sich bei dem schädigenden Agens um ein Dicumarin handelte, entstanden aus zwei Cumarin-Molekülen unter der Einwirkung von Schimmelpilzen, eine Substanz, die bereits 1903 von *R. Anschütz* synthetisch dargestellt worden war (Newcomb, Schwenzer).

Die Cumarine, ebenso die Indandione, hemmen in der Leber über einen Antagonismus zum Vitamin K die Synthese des Prothrombins sowie die Faktoren VII und X. Die Wirkung kann daher nicht sofort eintreten, sondern erst dann, wenn der Vorrat dieser Gerinnungsfaktoren erschöpft ist. Ebenso muß vom Absetzen des Medikaments bis zum Ausgleich der Gerinnungsstörung eine gewisse Zeit verstreichen, bis die Faktoren neu gebildet sind (9, 50, 59, 80).

Als Vorteile der Cumarin-Derivate nennen Zukschwerdt u. Thies die Möglichkeit der oralen und parenteralen Applikation, die lange Wirkung mit Kumulation, die gleichmäßige Senkung des *Quick*-Wertes und die gute Verträglichkeit; als Nachteile den späten Wirkungseintritt erst nach 1 bis 3 Tagen, bisweilen auftretende Resistenz bei manchen Patienten, die verzögerte Wirkung des Antidots (nach 1 bis 3 Stunden), sehr selten eine Allergie und eine Kapillarwandwirkung. Hinsichtlich der Eigenschaften der Cumarine erscheint uns außerdem eine Mitteilung von Hockerts u. Mülke erwähnenswert, nach der auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen eine koronargefäßerweiternde Wirkung zu erwarten ist.

Bei Beurteilung der Cumarin-Derivate nach ihrer Wirkungsdauer ergeben sich zwei Gruppen mit kurz bzw. lange anhaltendem Effekt. Clösges u. Norpoth berichten über das zur ersten Gruppe gehörende **Sintrom** *(Geigy)* und heben vor allem den raschen Wirkungseintritt hervor, während Kumulation und Toxizität gering seien und eine kapillartoxische Wirkung nicht beobachtet wurde. Neill et al. nennen neben der schnellen Ausscheidung über die Nieren die rasche Wirkung von Vitamin K_1 in kleinen Dosen. Die Verträglichkeit wird übereinstimmend als gut bezeichnet, ein toxischer Einfluß auf Leberfunktionsproben und Sternalpunktat konnte nicht festgestellt werden (Alexander et al.). Clösges u. Norpoth geben die Wirkungsdauer der Einzeldosis mit 24 bis 36 Stunden an. Selbst nach Überdosierung komme es spätestens 24 Stunden nach Absetzen zu einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren. Als optimale Dosierung werden von den Autoren 5 Tabletten am ersten und 3 Tabletten am zweiten Tage (bei Herzinsuffizienz 4 bzw. 2 Tabl.) genannt. Bei der Mehrzahl der Patienten befinde sich dann der *Quick*-Wert im therapeutischen Bereich und lasse sich mit einer Erhaltungsdosis von ½—2 Tabletten pro Tag auf dieser Höhe halten. Johnson et al. gaben eine Anfangsdosis von 20—28 mg (= 5—7 Tabl.), die Prothrombinzeit sank dabei nach 48 Stunden auf 20—40%. 72 Stunden nach Absetzen war die Wirkung abgeklungen. Wesentlich längere Zeiten geben Alexander et al. an, die eine therapeutische Senkung der Prothrombinwerte nach allerdings kleinen Anfangsdosen erst nach vier Tagen erreichten. Nach Absetzen des Präparates stieg der Prothrombinspiegel in 6—7 Tagen auf 80% des Normalwertes, eine völlige Normalisierung trat erst nach 12 Tagen ein.

Das eine lange Wirkungsdauer zeigende **Marcumar** *(Hoffmann-La Roche)* wird von Ensor et al. als optimales Mittel für die Langzeitbehandlung herausgestellt, während Deutsch et al. die besonders gleichmäßige Erniedrigung des Prothrombinspiegels hervorheben. Kranz berichtet über ein intravenös injizierbares Marcumar, das dann angewendet wird, wenn eine orale Applikation nicht möglich ist, z. B. bei der Frühprophylaxe nach Operationen am Verdauungstrakt. Auch die unklaren Resorptionsverhältnisse nach Magen- und Darmresektionen werden als Argument für eine intravenöse Verabreichung angeführt. Das Präparat erwies sich als gut verträglich und sicher wirksam. Nach 30 mg i.v. wurde eine Senkung der *Quick*-Werte auf eine therapeutische Höhe von 15—30% innerhalb von 24 bis 36 Stunden erreicht. Während so die Latenzzeit 10 bis 14 Stunden kürzer als bei oraler Applikation war, wurden die Ausgangswerte um 100 bis 120 Stunden früher wieder erreicht (nach einmaliger Injektion nach durchschnittlich 190 Stunden). Trotz des etwas schnelleren Wirkungseintrittes bei intravenöser Anwendung ist aber für eine rasche Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit weiterhin die Anwendung von Heparin notwendig.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen weist Tsamboulas darauf hin, daß toxische Dosen von Cumarinstoffen Leberschädigungen verursachen; Larrieu erwähnt auch Magen-Darm-Störungen und Alopezie.

Zur **Kontrolle der Behandlung mit Cumarin-Derivaten** halten eine Reihe von Autoren die Prothrombinzeitbestimmung nach *Quick* oder eine der Modifikationen für ausreichend (8, 12, 13, 28, 31, 39, 50, 74). Im allgemeinen werden Werte von 15—25—30% empfohlen. Unter 10% besteht eine erhöhte Blutungsgefahr. Nach der Einstellung genügt eine Kontrolle in Intervallen von einer bis drei Wochen (Deutsch et al., Newcomb). Newcomb macht darauf aufmerksam, daß bei der Prothrombinzeitbestimmung keine Einheitlichkeit bestehe, da jedes Labor seine eigenen Werte habe. Loeliger weist auf schwerwiegende Irrtümer bei der Kontrolle langwirkender Cumarine durch ungeeignete Thrombokinase hin. Nach Wille ist die Prothrombinzeitbestimmung nach *Quick* trotz mangelnder Spezifität gut zur Kontrolle der A.-Therapie mit Cumarinen geeignet, da sie außer Prothrombin auch die Faktoren V und VII erfaßt, durch Cumarine andererseits die Faktoren II, V und X herabgesetzt werden. Als Fehlermöglichkeiten nennt der Verfasser: 1. bis zum Eintritt der Gerinnung wird nicht das gesamte Prothrombin in Thrombin übergeführt; 2. die im Plasma vorhandenen Hemmkörper Heparin, Antithrombin und Antithromboplastin beeinflussen den Ablauf der ersten Gerinnungsphase; 3. Inkonstanz der Thrombokinase. Es sei daher eine zusätzliche Kontrolle mit einem Gruppentest, etwa dem Heparintoleranztest empfehlenswert. Der Prothrombinindex wird wegen zu vieler Fehlerquellen abgelehnt. Auch Raynaud et al. halten zur Überwachung der Langzeittherapie Heparintoleranztest, Prothrombinspiegel und Thrombelastogramm für notwendig, wobei das letztere nach ihrer

Meinung den besten Einblick in den Gerinnungsstatus gibt. Wimhöfer lehnt ebenfalls den *Quick*-Test allein ab, er soll durch einen globalen Gerinnungstest ergänzt werden, da bei ernsthaft blutungsgefährdenden Verringerungen der Gerinnungszeit das Thrombelastogramm empfindlicher ist. Marx schließlich hält die *Quick*-Zeitmethode deshalb nicht für ausreichend, weil außer den genannten Faktoren II, VII und X auch der Christmas-Faktor (IX) und der von *Fisch* als PPA (Prephase accelerator) angesprochene Beschleuniger der Blutthrombokinasebildung im Plasma von Cumarinen und Indandionen beeinflußt und somit die Gesamtwirkung der Präparate auf Vorphase und erste Gerinnungsphase nur unvollkommen mit der *Quick*-Zeit erfaßt wird.

Lewin, Bloomberg u. Mrost untersuchten die Prothrombinzeit nach 24-stündiger Aufbewahrung des Blutes und konnten nur kleine Abweichungen mit einem Mittelwert von ±1,4 sek. feststellen. Wichtig sei, daß die Röhrchen verkorkt sind, da ansonsten die Abweichung deutlich größer wird. Auch bei abzentrifugiertem Plasma stellen sich größere Abweichungen ein, die aber durch Einleiten von CO_2 wieder rückgängig gemacht werden können, wobei das Kohlendioxyd die sich im Stehen bildenden Inhibitoren neutralisiert. Im Oxalatblut üben dagegen die Erythrozyten von vornherein eine Pufferwirkung aus und verzögern den Austritt von CO_2.

Eine gerinnungshemmende Wirkung **Seltener Erden** war bereits vor dem ersten Weltkrieg bekannt. Sie beruht auf einer Senkung der Faktoren II und VII im strömenden Blut ohne Störung der Synthese in der Leber. Nur nach größeren Dosen soll auch Faktor V gesenkt werden. Osten konnte feststellen, daß die Seltenen Erden bei der Elektrophorese mit der gleichen Globulinfraktion wandern, zu der Prothrombin und Proconvertin gehören. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren mit Auftreten einer positiven Eiweißreaktion und Nachweisbarkeit im gefällten Eiweißpräzipitat. Daraus ergibt sich, daß die Bindung der Faktoren II und VII an die Seltenen Erden auch während der Nierenpassage erhalten bleibt. Als Vorteile der Seltenen Erden geben Zukschwerdt u. Thies die rasche, nicht über die Leber einsetzende Wirkung, die Plazentaschranke, die Möglichkeit der Überwachung mit den gleichen Methoden wie bei den Cumarin-Derivaten und die Wirkungsdauer von 12 bis 24 Stunden an. Diesen Vorzügen stehen als Nachteile gegenüber die nur intravenös mögliche Verabreichung, die Organspeicherung hoher Dosen bei unbekannten Speicherungsfolgen, gelegentlich Temperaturanstiege, manchmal auch Hämoglobinämie, eine Kapillarwandwirkung und das Fehlen eines echten Antidots. Heinrich konnte jedoch im Tierversuch auch nach längerer Gabe und einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht keine histologisch faßbaren Schädigungen an Leber und Niere feststellen. Eine Untersuchung der Leberfunktion mittels des Bromsulphaleintestes bei 23 Patienten nach einer einwöchigen Behandlung mit Helodym 88, einer 1%igen, ionalen, wässerigen Lösung von Neodym und Praseodym als Salz der β-Azetylpropionsäure (Helopharm K.G.), bei einer Dosierung von maximal 1,5 mg/kg Körpergewicht ergab in keinem Fall eine pathologische Retention des Farbstoffes. Beschriebene toxische Schädigungen sind nach Meinung des Autors auf eine zu hohe Dosierung zurückzuführen. Im übrigen sei eine längere Behandlungsdauer nicht erforderlich, da analog zum Heparin und den Heparinoiden nach einigen Tagen die sofort wirksamen Präparate der Seltenen Erden durch Cumarin- bzw. Indandion-Derivate ersetzt werden können.

Die Eigenschaften des Heparins und der Heparinoide sowie der Seltenen Erden auf der einen, der Cumarine und Indandione auf der anderen Seite legen eine **kombinierte Therapie** mit diesen verschiedenen A. nahe. Die Behandlung wird, wenn erforderlich, wegen der rasch einsetzenden Wirkung des Heparins (das gleiche gilt für die Seltenen Erden) mit diesem begonnen, die Dauertherapie aber mit Cumarinen weitergeführt. Da bis zu 10 Tage vergehen können, bis die letzteren voll wirksam werden, ist es ratsam, während dieser Periode Heparin weiterzugeben. Bei der Gerinnungskontrolle ist zu beachten, daß Heparin auch den *Quick*-Test beeinflußt, weshalb entweder eine andere Methode angewandt oder das Blut zu einem Zeitpunkt abgenommen werden muß, wenn die Heparinwirkung ihr Minimum erreicht hat, das ist etwa 5 Stunden nach der letzten Injektion (Newcomb). Zukschwerdt u. Thies geben für eine kombinierte Therapie folgende Dosierungsrichtlinien: 1. Bei einem *Quick*-Wert über 70% am 1. Tag 12 500 E Heparin sechsstündlich i.v., bis eine genügende *Quick*-Senkung erreicht ist, oder 2—3 Ampullen Thrombodym (Neodym-3-sulfoisonicotinat; *Asche* & Co.) i.v.; wobei der *Quick*-Wert innerhalb von 10 Minuten auf etwa 35% absinkt, gleichzeitig 4 Tabletten Marcumar, am 2. Tag 2 Tabletten Marcumar; 2. bei einem *Quick*-Wert von 50—70% am 1. Tag 12 500 E Heparin zwölfstündlich oder 1 Ampulle Thrombodym i.v. und 3 Tabletten Marcumar, am 2. Tag 2 Tabletten Marcumar; 3. bei einem *Quick*-Wert unter 50% soll zunächst der Vitamin-K_1-Test durchgeführt werden: steigt der *Quick*-Wert über 50%, dann sollen die gleichen Dosen wie unter 2. gegeben werden; die weitere Marcumardosierung erfolgt nach dem Ergebnis des *Quick*-Testes. Breddin gibt bei bedrohlichen Zuständen etwas höhere Dosen, und zwar 15 000 E Heparin alle 6 Stunden, gleichzeitig Marcumar: am 1. Tag 6 Tabletten, am 2. Tag 3 Tabletten, bei niedrigerer Ausgangslage evtl. weniger.

Die Bedeutung der A. in der Behandlung des **Koronarverschlusses** ist nach Raab darin zu sehen, daß eine weitere Thrombenanlagerung in den befallenen Koronarästen verhindert und einer Thrombosierung in peripheren Gefäßen vorgebeugt wird. Die Gesamtmortalität nach Myokardinfarkten hat nach Wright um etwa ein Drittel, die thromboembolischen Komplikationen haben nach Gilchrist um mehr als die Hälfte abgenommen. Auch nach Kresbach u. Stepan treten letaler Ausgang, Reinfarkt und thromboembolische Komplikationen bei konservativer Behandlung doppelt so oft auf als bei der der A.-Therapie.

Manchester behandelte 204 Patienten, unter ihnen 51 mit früheren Infarkten, über 1—10 Jahre mit Dicumarol oder Sintrom. Während der Behandlung traten 29 frische Infarkte auf, die Mortalität betrug 7,8%. Dagegen erlitten von 200 Patienten einer Kontrollgruppe, die nicht mit A. behandelt wurden, darunter 40 mit früherem Infarkt, 68 Patienten einen Koronarverschluß. Vor allem aber starben von dieser Gruppe 52,5%.

Cosgriff konnte die Mortalität des Herzinfarktes mit der A.-Behandlung auf 12,2% senken, während bei einer Kontrollgruppe 28% starben. Vor allem aber werde die Wahrscheinlichkeit aller wesentlichen Komplikationen (Ausdehnung oder Rezidiv des Infarktes, Lungenembolie, Venenthrombose, Thrombose oder Embolie der Hirngefäße oder peripheren Arterien) deutlich vermindert.

Bjerkelund gibt eine Darstellung der Ergebnisse der Langzeitbehandlung des Myokardinfarktes mit Dicumarol. Während eine Kontrollgruppe nur im ersten Monat nach dem Infarkt, außerdem auch bei Infarktrezidiven und thromboembolischen Komplikationen als Kurzzeitbehandlung, ein A. erhielt, nahm die zweite Gruppe fortlaufend Dicumarol. Eine dreijährige Beobachtungszeit ergab nun eine signifikant höhere Rezidivwahrscheinlichkeit bei den unter 60 Jahre alten Patienten in der Kontrollgruppe, wogegen bei über Sechzigjährigen keine Signifikanz festzustellen war. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit war in beiden Gruppen gleich. Der Autor vertritt die Ansicht, daß auch die Langzeitbehandlung thromboembolische Komplikationen nicht ganz zu vermeiden vermag. Die günstigste Prognose ergab sich für jüngere Patienten und nach einmaligem Infarkt.

Auch Ensor u. Peters berichten über ihre in 15 Jahren gesammelten Erfahrungen in der Langzeittherapie des Koronarinfarktes. Während ein Teil der Patienten die gerinnungshemmende Therapie nach unterschiedlicher Dauer abbrach, setzten sie andere ständig fort. Bei Kurzzeittherapie waren nach 5 Jahren 29% gestorben (als Letalitätsziffer werden in der Literatur bei konservativer Behandlung ohne A. nach den Autoen 44% genannt), nach 10 Jahren 36% (68%). Von den dauernd mit A. behandelten Patienten starben in den ersten 5 Jahren 21%, nach 10 Jahren waren 25% gestorben.

Eastman et al. verloren von 90 nicht mit A. behandelten Infarktpatienten in den ersten 24 Stunden 17 Patienten, das sind 18,8%; thromboembolische Komplikationen traten in 13,6% und Blutungen in 1,4% auf. Von 123 mit Dicumarol behandelten Patienten starben innerhalb des ersten Tages 5 = 4,06%, Thromboembolien gab es in 3,4% und Blutungen in 5,9%. Bei 149 mit Heparin und Dicumarol behandelten Patienten werden als entsprechende Zahlen 6,7%, 3,6% und 9,4% angegeben. Ein signifikanter Unterschied zwischen der mit Dicumarol und der zusätzlich mit Heparin behandelten Gruppe konnte also nicht festgestellt werden.

Breddin weist darauf hin, daß die Zeit der Krankenhausbehandlung durch die moderne A.-Therapie nicht verkürzt wird, sondern daß nach wie vor 4 bis 6 Wochen strenger Bettruhe erforderlich sind. Durch die gerinnungshemmende Behandlung werden Mortalität und thromboembolische Komplikationen, nicht aber die Frühmortalität gesenkt. Bei einem Patienten wurde jedoch auch unter Marcumar-Therapie ein Infarktrezidiv beobachtet. Zur Frage, ob alle oder nur die „poor risk"-Fälle mit A. behandelt werden sollen, wird auf die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen gefährdeten und weniger gefährdeten Patienten in den ersten Tagen verwiesen. Eine unbegrenzte Behandlung mit A. sei erforderlich bei zweitem und drittem Infarkt, bei Infarkt mit Diabetes mellitus oder hochgradiger Lipämie, außerdem bei allen Frauen mit einem Koronarverschluß wegen der statistisch gesicherten höheren Mortalität. In praxi wird bei bedrohlichen Zuständen und starken stenokardischen Beschwerden eine kombinierte Therapie mit Heparin und Marcumar, ansonsten mit Marcumar allein vorgeschlagen.

Waaler verglich seine Ergebnisse in der Dauerbehandlung der **Angina pectoris** (wahrscheinlich koronarsklerotisch bedingt) bei 275 Patienten mit einer von Block u. Mitarb. nicht mit A. behandelten Gruppe von 13 550 Patienten. Eine signifikant niedrigere Mortalität wurde erreicht, wenn die Behandlung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosenstellung begann. Das gleiche gilt für die Häufigkeit der Koronarinfarkte. Nach Cosgriff kann bei Patienten mit Angina pectoris in 40% der zu erwartende Infarkt durch eine gerinnungshemmende Behandlung verhindert oder aufgeschoben werden. Auch Clösges u. Norpoth berichten über ein Nachlassen koronarsklerotisch bedingter pektanginöser Schmerzen unter Sintrom-Behandlung. Demgegenüber sahen Deutsch et al. nur bei einem von sechs Patienten mit Angina pectoris eine eindeutige Besserung unter Cumarin-Therapie.

McDewitt et al. konnten bei **Hirngefäßschäden** thrombotischer und embolischer Natur die Rezidivgefahr mit A. deutlich einschränken. Eine Häufung thromboembolischer Komplikationen gegenüber der fortlaufenden Therapie trat bei einer intermittierenden Behandlung ein.

Millikan, Siekert u. Whisnant fanden bei intermittierenden Durchblutungsstörungen und Infarkten im Gebiet der A. vertebralis-basilaris und der A. carotis interna eine klare Überlegenheit der gerinnungshemmenden Therapie gegenüber den bisher angewandten gefäßerweiternden Maßnahmen. Es gelang, die Mortalität bei Thrombosen im Gebiet der A. vertebralis-basilaris von 50% bei den unbehandelten auf 8% bei mit A. behandelten Patienten zu senken. Als Gegenindikation werden Blutungen oder Verdacht auf Blutung sowie motorische und sensible Defekte genannt, deren Art und Dauer einen anatomischen Dauerschaden vermuten lassen.

Perlick begründet die Therapie von zerebralen Embolien und Thrombosen mit A. mit der Gefahr anderer Organinfarkte und peripherer Gefäßembolien sowie mit der Verhinderung eines weiteren proximalen und distalen Wachstums, warnt jedoch vor der Anwendung bei Blutdruckwerten von 200 mm Hg systolisch wegen der erhöhten Kapillarpermeabilität und verminderten Kapillarresistenz. Bei embolischen Verschlüssen der zerebralen Gefäße stelle aber die von Cossa empfohlene Dauertropfinfusion unter Zusatz von Heparin (100—120 mg auf die Dauer von 6—8 Stunden) die einzig mögliche kausale Therapie bei blanden Embolien dar, die um so aussichtsreicher ist, je früher sie begonnen wird. Dagegen seien A. bei infizierten Hirnembolien kontraindiziert, da bei der Auflösung des Thrombus septisches Material verschleppt werden könne.

Clösges u. Norpoth geben bei einer Enzephalomalazie auf dem Boden einer Zerebralsklerose keine A., da die Differentialdiagnose zur Enzephalorrhagie mehr als schwierig sei.

Kautzsch nennt als Indikation für einen Behandlungsversuch mit Heparin bzw. Eleparon **generalisierte Gefäßleiden** und zitiert Keller (30), der bei Hypertonie 60—150 mg Heparin (durchschnittlich 90 mg) pro Kilogramm Körpergewicht dreimal wöchentlich intravenös empfiehlt. Wesentlich erscheint dabei, daß die blutdrucksenkende Wirkung auch dann erhalten bleiben soll, wenn man gleichzeitig Protaminsulfat gibt. Diese Behandlung der Hypertonie konnte sich jedoch bis jetzt nicht durchsetzen, zumal andere Autoren keine eindeutigen Erfolge gesehen haben.

Spittel u. Siekert berichten über einen Mann mit **Aortenbogensyndrom** auf arteriosklerotischer Grundlage, dessen Beschwerden mit einer langdauernden A.-Therapie deutlich gebessert werden konnten.

Prophylaxe und Therapie der **peripheren Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden und Lungeninfarkte** beschäftigen in erster Linie den Chirurgen und Gynäkologen. Dick weist mit vollem Recht auf die Problematik der rechtzeitigen Diagnose einer Thrombose oder Embolie hin: ein Drittel der tödlichen Lungenembolien wird nicht diagnostiziert und bei drei Vierteln der Patienten mit einer großen Lungenembolie bleibt keine Zeit zur Einleitung einer Behandlung. Aus diesen Tatsachen und auf Grund einer streng alternierenden Antikoagulantienprophylaxe folgert der Autor die Berechtigung einer vorbeugenden Behandlung, die nach Sistieren der Blutung, also am 2. bis 3. Tag post operationem, nach urologischen und neurologischen Eingriffen entsprechend später, mit Marcumar begonnen werden soll. Betrachtet man unter diesen Aspekten die von Runge u. Hartert empfohlene, oben wiedergegebene Thrombosetherapie mit Heparin ohne Kontrolle der Gerinnungsfähigkeit, so ergeben sich für diese Behandlungsart wohl erhebliche Einschränkungen zugunsten der von Dick empfohlenen Prophylaxe.

Zukschwerdt u. Thies halten eine Gabe von A. erst 3 bis 4 Tage nach der Operation für notwendig, da die Fibrinolyse postoperativ zunächst gesteigert sei (Thies). Eine generelle Prophylaxe ab 21. Lebensjahr sei notwendig, da 1. auch sogen. Nichtgefährdete verloren wurden, 2. keine klinische oder Laboruntersuchung eine Gefährdung sicher anzeigen kann und 3. nach Thrombophlebitiden nicht selten Venenverkrüppelungen zurückbleiben. Als Dauer der Prophylaxe wird bei fehlenden Symptomen mindestens eine Woche, sonst so lange, bis der Kranke ganz außer Bett ist, empfohlen. Bei Frakturen des Beckens und der Beine soll die Prophylaxe mindestens drei Wochen dauern. Bei einer derart durchgeführten Prophylaxe trat bei einem *Quick*wert unter 30% keine Embolie oder Thrombose auf, bei einem Wert zwischen 35 und 45% kam es zu fünf Embolien und über 50% blieb die Thromboemboliehäufigkeit unbeeinflußt. Die Ursachen eines Versagens der Prophylaxe seien in einer fehlenden Konzentration in der Hand eines erfahrenen Arztes, Gerinnungskontrolle im Labor durch eine med.-techn. Assistentin, Verwendung nicht optimaler Thrombokinase, ungenügende und zu kurze Senkung des *Quick*wertes und unrichtiges und zu langsames Handeln bei Blutungen zu suchen. Eine Pflicht zur A.-Therapie bestehe jedoch bisher nicht. Da auch Mitteilungen mit negativem Ergebnis veröffentlicht wurden, liegt es im Ermessen des Arztes, ob er A. anwendet oder nicht. Es sei aber zu berücksichtigen, daß eine Lungenembolie viel gefährlicher ist als eine Blutung nach Gabe von A., da letztere praktisch stets zu beherrschen sei.

Wimhöfer befürwortet eine Prophylaxe bei einem enger begrenzten Personenkreis: 1. Bei prämonitorischen Beschwerden, wobei im Zweifelsfall die Reaktionszeit im Thrombelastogramm entscheidet; 2. bei Verkürzung der Reaktionszeit im Thrombelastogramm auch bei fehlenden klinischen Prodromalerscheinungen; 3. bei Patienten mit besonders gefährdenden Eingriffen, vor allem plastischen Operationen. Trotzdem sind, auch unter optimalen Bedingungen der Prophylaxe, vereinzelte Thrombosen und Embolien möglich, es traten aber keine tödlichen Embolien auf. Zu erwähnen ist noch der Hinweis, daß bei notwendigen Transfusionen zu je 100 ccm Konservenblut 5000 E Liquemin zugesetzt werden.

Sartori bezeichnet die Behandlung des **Zentralvenenverschlusses** mit A. als erfolgversprechend und notwendig, obwohl eine andere Situation als bei den übrigen Indikationen der A.-Therapie bestehe. Denn auslösende Ursache sei meist nicht ein autochthoner Gerinnungsthrombus, sondern primär eine organische Gefäßveränderung arteriosklerotischer, hypertonischer oder endangiitischer Natur mit dort sich bildendem, sekundärem Gerinnungsthrombus. Es darf aber erwähnt werden, daß auch bei thromboembolischen Prozessen anderer Lokalisation, wie bereits eingangs zitiert, der Gefäßwandschädigung und der herabgesetzten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes eine größere Bedeutung beigemessen wird als einer erhöhten Gerinnungsfähigkeit.

Deutsch et al. sprechen zusammenfassend von einer absoluten Indikation zur Dauerbehandlung bei Klappenfehlern mit Flimmerarrhythmien und Zustand nach Myokardinfarkt, wenn die Beobachtung eine Neigung zu thromboembolischen Komplikationen erkennen läßt. Die A.-Therapie soll hier auf unbestimmte Zeit, womöglich zeitlebens, durchgeführt werden. Marx stellt fest, daß eine antithrombotische Behandlung von **rheumatischen Kardiopathien** mit Vorhofflimmern im Stadium thromboembolicum in den Dignitätsgrad der Insulintherapie beim schwereren Diabetes mellitus eingerückt sei und nicht nur eine rationale, sondern auch rationelle Therapie darstelle. Eine relative Indikation besteht nach Deutsch et al. bei Thromboseerkrankungen je nach Schwere, Lokalisation und Rezidivneigung, vor allem bei Thrombophlebitis migrans, rezidivierenden Thrombophlebitiden, Beckenvenenthrombosen, Thrombosen der A. centralis retinae und Zerebralthrombosen. Ein Absetzen der A. ist u. U. möglich, wenn die unter der Behandlung eingetretene Besserung mindestens ein halbes Jahr anhält.

Worms berichtet über eine **Verstärkung der Antibiotikawirkung durch Kombination mit Antikoagulantien** bei experimentell hervorgerufenen Staphylokokkeninfektionen. In der Klinik sind jedoch die Meinungen geteilt. Während Perlick A. bei infizierten Hirnembolien ablehnt (s. o.), hält Jürgens bei septischer Thrombophlebitis und heftiger entzündlicher Reaktion (z. B. Sinus-cavernosus-Thrombose) eine Kombination von Antibiotika und A. für angezeigt. Bei der gleichzeitigen Gabe dieser Arzneimittel ist aber zu beachten, daß ein verstärktes Ansprechen auf Cumarine, ein vermindertes auf Heparin besteht (Dick). Über eine Störung der Darmflora durch intensive antibiotische Therapie kann es zu einem Vitamin-K_1-Mangel und zu einer Überempfindlichkeit der Leber gegenüber Cumarin-Derivaten kommen. Andererseits kann eine Störung der Resorption im Magen-Darm-Kanal (Durchfälle, Abführmittel) oder eine Änderung der Ansprechbarkeit der Leber einen unvorhergesehenen Anstieg der Gerinnungsfaktoren zur Folge haben (Clösges u. Norpoth). Einige Autoren weisen aber darauf hin, daß gelegentlich bei eingestellten Patienten auch ohne jeden ersichtlichen Grund ein Schwanken der Gerinnungsaktivität zu beobachten ist (Deutsch et al.).

Während Kardiaka selbst gerinnungsinaktiv sind, ist bei einer **kardialen Dekompensation** eine verminderte Toleranz gegenüber A. zu beobachten. Während der Rekompensation kommt es dann zu einem erhöhten Bedarf (9, 13). Nach Jürgens können bei einer Herzinsuffizienz die Gerinnungsfaktoren vermindert sein und kann das Antithrombin ansteigen, während bei erreichter Kompensation der umgekehrte Vorgang oft mit einer pathologischen Erhöhung der Gerinnungsvalenz eintritt. Brüske Entwässerungskuren fördern die Thromboseneigung. Bei einer Leberstauung wird die Wirkung eines A. gesteigert, so daß ein kurzwirksames zu einem langwirksamen wird. Mit der Änderung der Leberstauung ändert sich auch der A.-Effekt. Bei labilen Kreislaufverhältnissen ist daher mit einem Schwanken der Ansprechbarkeit der Leber zu rechnen. Jürgens sowie Clösges u. Norpoth empfehlen deshalb bei wechselndem Kompensationszustand wegen der besseren Steuerbarkeit ein kurzwirkendes A.

Knick führte bei peripheren und zentralen Thrombosen, Thrombophlebitiden und akuten Infarktereignissen eine **kombinierte Cortison-Antikoagulans-Therapie** durch und erreichte eine schnelle Rückbildung der subjektiven und objektiven Krankheitssymptome mit Verkürzung der Krankheitsdauer. Eine Beeinflussung der gerinnungshemmenden Therapie durch die gleichzeitige Cortisonmedikation konnte an Hand des Prothrombinindexes in keinem Fall festgestellt werden.

Die A. sind naturgemäß **kontraindiziert** bei hämorrhagischer Diathese, Thrombozytopenien und Gefäßwandschäden, bei erhöhter Kapillarfragilität, wie sie z. B. bei einer Endocarditis lenta besteht, bei Blutungen und Geschwüren im Bereich des Magen-Darm-Traktes sowie bei einer Blutungsanamnese von einer früheren gerinnungshemmenden Behandlung. Das gleiche gilt bei Vitamin-K-Mangel bei Kachexie und bei parenteraler Ernährung. Bei einem Leberschaden besteht eine erhöhte Blutungsgefahr, bei einer eingetretenen Blutung kann Vitamin K_1 evtl. wirkungslos sein. Bei einer Gefährdung durch eine Hirnblutung, Zerebralsklerose, Zustand nach Apoplexie, einem Alter über 80 Jahren und einer Hypertonie mit Werten über 200 mm Hg systolisch wird die Anwendung von A. ebenfalls abgelehnt, desgleichen bei Herzversagen und bei Niereninsuffizienz. Einige Autoren wenden sich gegen eine gerinnungshemmende Therapie in der Schwangerschaft, doch wird die schädigende Wirkung auf die Frucht von anderen bestritten (s. u.). Stillenden Müttern sollen keine A. gegeben werden, da manche mit der Muttermilch auf den Säugling übergehen. Auch über die Anwendung der A. vor Operationen besteht keine Einhelligkeit der Meinungen. Gegenüber verneinenden Stimmen berichtet Dick, bei einem *Quick*-Wert von 30% Rektumamputationen durchgeführt zu haben, ohne eine besondere Blutungsneigung zu beobachten. Das postoperative Intervall, in dem keine A. gegeben werden sollen, wird mit 2—3 Tagen angegeben. Es ist bei urologischen Eingriffen oder Operationen am ZNS entsprechend zu verlängern. Schließlich wird bei Eingriffen, bei denen eine exakte Blutstillung nicht möglich ist, bei frischen Frakturen und inoperablen exulzerierten Tumoren von einer gerinnungshemmenden Behandlung abgeraten. (Begemann, Breddin, Clösges u. Norpoth, Millikan et al., Newcomb, Perlick, Zukschwerdt u. Thies.)

Von den **Komplikationen** sind in erster Linie **Blutungen** zu nennen, die nach der Literatur in 0,5—30% auftreten (Zukschwerdt u. Thies). Thies sah Blutungen in 1%, Hasse dagegen bei der Therapie in 4%, bei der Prophylaxe in 14%, also in einem wesentlich höheren Prozentsatz. Letzterer lehnt daher auch eine A.-Prophylaxe im allgemeinen zugunsten einer frühzeitigen Bewegungstherapie und älterer Kreislaufmittel ab und macht nur eine Ausnahme bei besonders gefährdeten Patienten. Dick unterscheidet Blutungen durch echte und relative Überdosierung (letztere bei an sich gebräuchlichen Dosen infolge Nichtbeachtung bestehender Kontraindikationen). Im allgemeinen wird jedoch die Meinung vertreten, daß Blutungen bei einem *Quick*-Wert über 10% sehr selten sind. Treten sie trotzdem auf, soll man nach Newcomb nach lokalen Ursachen suchen. Auch Seitz u. Seeberger empfehlen, nach weiteren Ursachen zu fahnden, wenn bei korrekter *Quick*-Zeitbestimmung, exakter Dosierung und Beachtung der Gegenindikationen Blutungen auftreten. Die Autoren sahen in 10 Jahren bei 1000 mit A. behandelten internen Fällen 11 Blutungen bei einem Prothrombinspiegel zwischen 10 und 36%, entstanden durch bis dahin nicht bekannte Leiden (Magen-Ca, Ulcus duodeni, maligne Rektumpolypen, Kolitis, Portio-Ca, Zystopyelitis).

Als Vorzeichen einer Blutung schwereren Grades sollen Epistaxis oder Hämaturie (Newcomb), auch Zahnfleischblutungen und Spontanhämatome (Raynaud et al.) beachtet werden. Hypermenorrhö (Keller), Blutungen aus dem Operationsgebiet, aus einem unbekannten Ulcus ventriculi und intrazerebrale Blutungen sind weitere Komplikationsmöglichkeiten der gerinnungshemmenden Behandlung.

Klare Richtlinien über das **Vorgehen bei Blutungen** geben Zukschwerdt u. Thies. Bei einer leichten Blutung wird kein Antidot gegeben, sondern die A.-Therapie bis zur Hämostase ausgesetzt und dann wieder fortgesetzt. Bei einer mittelschweren Blutung je nach Befinden abwarten oder Gabe eines Antidots. Eine schwere Blutung erfordert schnelles Handeln, und zwar: bei Heparin Infusion, Protaminsulfat i.v., evtl. Frischbluttransfusion und lokal Thrombin (Topostasin); bei Cumarin-Derivaten und Präparaten der Seltenen Erden Infusion, Vitamin K_1 i.v. (Konakion), Bluttransfusion, evtl. lokal Thrombin und evtl. ACC 76 (*Behring*-Werke; enthält die Faktoren V und VII). Ware u. Stragnall geben bei einer Heparinblutung 50 mg Protaminsulfat i.v. Newcomb dosiert 1 mg Protaminsulfat auf 1 mg Heparin unter Schätzung des im Körper vorhandenen Heparins (letzte Dosis — ausgeschiedene Menge). Die Kontrolle erfolgt mit der Gerinnungszeit, eine nochmalige Dosis von Protaminsulfat kann, falls erforderlich, gegeben werden. Bei Cumarin-Derivaten gibt der Autor bei bereits eingetretener Blutung 25—50 mg Vitamin K_1. Wegen der Möglichkeit einer verstärkten Gerinnungsfähigkeit ist jedoch, soweit durchführbar, eine allmähliche Behebung der Blutungsbereitschaft anzustreben. Bei dringender Gefahr ist dem

Patienten Plasma zuzuführen, das die fehlenden Gerinnungsfaktoren sofort ersetzt. Bei einem Körpergewicht von 70 kg, einer Prothrombinzeit von 5% und einem geschätzten Plasmavolumen von 2700 ml sind 1000 ml Plasma oder die doppelte Menge von Blut erforderlich, um einen Anstieg auf 30% zu erzielen. Erwähnt sei noch, daß Stamm u. Hertig bei der A.-Therapie prinzipiell gefäßabdichtende Substanzen (P-Faktoren und Vitamin C) verabreichen, um die therapeutische Breite der A. zu vergrößern.

Über ein häufigeres Auftreten eines **Hämoperikards** bei der Behandlung des Koronarinfarktes mit A. berichtet Cosgriff. Lee u. O'Neal beobachteten bei den mit A. behandelten Kranken mit einem Myokardinfarkt fünfmal häufiger eine **Myokardruptur** als bei den unbehandelten Patienten des gleichen Zeitraumes. Eine echte Zunahme der Herzwandruptur in den Jahren 1910 bis 1954 war jedoch nicht festzustellen, so daß evtl. die Auswahl der Kranken zur antithrombotischen Therapie mit eine Rolle spielte. Eine Differenz in der Häufigkeit des Auftretens eines Hämoperikards (ohne Ruptur) war zwischen den beiden Gruppen nicht festzustellen. Wright berichtet ebenfalls über eine Zunahme der Myokardruptur, und zwar von 2,4% auf 4,1%. Man stellt sich vor, daß die A. die Bildung eines wandständigen Thrombus verhindern und daß das Heparin eine Hemmwirkung auf die Fibroblasten ausübt, womit Organisation und Vernarbung des infarzierten Bezirkes verzögert werden. Breddin hält dagegen auf Grund eigener Beobachtungen eine erhöhte Rupturgefahr für sehr unwahrscheinlich, die genannten theoretischen Erwägungen über die Entstehung für wenig stichhaltig.

Die **Alopezie,** speziell nach Heparin, ist hinreichend bekannt. Nach Kautzsch ist der Haarausfall stets mit K_5-Nordmark zu beheben. Bei einer **Heparinallergie** gibt Kautzsch Antihistaminika und 300 mg Birutan; evtl. kann man auch prophylaktisch zusammen mit Heparin bzw. einem Heparinoid Birutan geben, ohne daß die gerinnungshemmende Wirkung beeinträchtigt wird.

Keine einheitliche Meinung besteht darüber, ob A. bei **Graviden Fruchtschädigungen** machen. Nach Beller sind die Cumarin-Derivate in Schwangerschaft und Wochenbett kontraindiziert, während die Gabe von Heparin und Heparinoiden grundsätzlich möglich sei. Merz u. Breitner untersuchten die Wirkung der Dicumarine auf die Frucht bei 10 Frauen, bei denen eine Interruptio durchgeführt wurde, wobei der Prothrombinspiegel über mehrere Tage auf 3—10% gesenkt worden war. Das Ergebnis war nicht eindeutig, eine sichere Schädigung der Organe jedoch histologisch nicht feststellbar. Im Tierexperiment konnte aber durch wesentlich höhere Dicumarindosen eine Leberschädigung der Jungtiere erzielt werden. Runge u. Hartert sahen keine Schädigung der Schwangerschaft durch Heparin oder Heparinoide, keine Veränderung der parenchymatösen Organe und keine verstärkte Blutung während oder nach der Interruptio. Die gleichen Ergebnisse zeigten Untersuchungen mit Marcumar. Auch Bach sah keine Schädigung bei Neugeborenen von Müttern, die zwischen 6. und 10. Monat der Schwangerschaft Dicumarole erhalten hatten. Offergeld führte Tierversuche mit Liquemin und Marcumar mit die in der Humanmedizin üblichen um ein Vielfaches übersteigenden Dosen durch. Bei allen Tieren war die Gravidität ungestört, die Geburt verlief normal. In der Plazenta und den parenchymatösen Organen fanden sich belanglose extravasale Blutansammlungen, die nur auftraten, wenn noch kurz vor der Geburt Liquemin in hohen Dosen gegeben worden war.

Als Komplikation sind schließlich auch jene Fälle zu betrachten, bei denen nach Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie Embolien auftraten, die z. T. zum Tode führten (Deutsch et al., Dick, Ensor u. Peters). Auch Perlick weist auf die Gefahr von **Thromboserezidiven** bei inadäquater Durchführung der antithrombotischen Behandlung hin. Runge u. Hartert empfehlen wegen dieser Rezidivgefahr, bei einer drohenden Blutung die A.-Therapie nicht ganz abzusetzen, sondern die Applikationsintervalle zu verlängern.

Eine **ambulante Anwendung** der Antikoagulantien wird von Hoffmann u. Mehl abgelehnt. Hoffmann betont, daß sich eine gerinnungshemmende Behandlung in der freien Praxis, speziell der des Landarztes, nicht durchführen läßt. Dies ist insofern richtig, als nur wenige praktizierende Ärzte die Möglichkeit zur Überwachung mit den notwendigen Kontrollmethoden haben werden. Auf Grund der Erfahrungen an unserer Klinik stimmen wir jedoch jenen Autoren zu, die eine ambulante Behandlung befürworten, wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt sind: konsequente Kontrolle und, u. E. ebenso wichtig, eine Aufklärung des Patienten über die Gefahren der Therapie und die Symptome einer drohenden Blutung (Goossens, Jürgens, Keller).

Einen Ausblick auf die weitere Entwicklung in der Behandlung der Thromboembolien gibt Marx. Vor allem erwartet man sich von den **„Fibrinolytika"** zusätzlich zur antithrombotischen eine thrombolytische Therapiemöglichkeit, wenn auch die Fibrinolysinpräparate z. Z. noch erhebliche Nebenwirkungen aufweisen (Fieber, Schüttelfrost, Hypotension). Marx zitiert Berichte, wonach es bereits wiederholt gelungen ist, mit Fibrinolysin die Auflösung eines Embolus in Extremitätenarterien zu erzielen und damit eine Amputation zu verhindern. Jedoch darf das Gerinnsel nicht älter als 3 Tage sein. Ältere Herzpolypen sind daher dieser Therapie wohl nicht zugänglich. Die Fibrinolysintherapie macht die Antikoagulantien aber nicht überflüssig, da es zur Rethrombose nach Auflösung eines frischen Thrombus kommt, wenn nicht die mit Fibrinolysin eingeleitete Behandlung mit Heparin bzw. Heparinoiden fortgesetzt wird. Für die Zukunft ist daher eine Kombinaton der gerinnungshemmenden mit den thrombolytischen Präparaten zu erwarten.

Schrifttum: 1. Alexander, F., Koppel, J. L., Arscott, P. M. u. Olwin, J. H.: Arch. Int. Med., 100 (1957), S. 558. — 2. Bach, H.: Zbl. Gynäk., 79 (1957), S. 1135. — 3. Begemann, H.: Dtsch. med. Wschr., 2 (1958), S. 83. — 4. Beller, F. K.: Z. Geburtsh., 141 (1954), S. 194. — 5. Beller, F. K. u. Schuhmacher, G.: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 2029. — 6. Bierstedt, P.: Dtsch. med. J., 9 (1958), S. 39. — 7. Bjerkelund, Ch. J.: Acta med. scand., 158 (1957), Suppl. 330, S. 5. — 8. Breddin, K.: Medizinische, 51 (1957), S. 1900. — 9. Clösges, J. u. Norpoth, L.: Dtsch. med. Wschr., 14 (1957), S. 478. — 10. Cosgriff, St. W.: J. Chronic Dis., 4 (1956), S. 402. — 11. Crane, Ch.: New England J. Med., 257 (1957), S. 147. — 12. Deutsch, E., Hueber, E. F., Mayer, E. u. Tölk, R.: Medizinische, 50 (1957), S. 1858. — 13. Dick, W.: Medizinische, 14 (1958), S. 543. — 14. Eastman, G. L., Cook, E. T., Shinn, E. T., Dutton, R. E. u. Lyons, R. H.: Amer. J. Med. Sci., 233 (1957), S. 647 u. S. 674. — 15. Ensor, R. E. u. Peters, H. R.: Ann. Int. Med., 47 (1957), S. 731. — 16. Ensor, R. E. u. Peters, H. R.: J. Amer. med. Ass., 169 (1959), S. 914. — 17. Fremont, R. E. u. Jagendorf, B.: J. Amer. med. Ass., 165 (1957), S. 1381. — 18. Gilchrist, A. R., zit. nach Raab, W.: Medizinische, 1 (1957), S. 1. — 19. Goossens, N.: Medizinische, 7 (1957), S. 257. — 20. Hasse, G.: Dtsch. med. Wschr., 16 (1957), S. 548. — 21. Havránek, J.: Vnitřni lék., 3 (1957), S. 385. — 22. Heinrich, H. G.: Ärztl. Wschr., 18 (1959), S. 352. — 23. Hockerts, Th. u. Mülke, G.: Cardiologia, 26 (1955), S. 34. — 24. Hoffmann, K.: Medizinische, 22 (1956), S. 830. — 25. Hoffmann, K.: Medizinische, 7 (1957), S. 258. — 26. Johnson, R., David, A. u. Chartier, Y.: Canad. med. Ass. J., 77 (1957), S. 756. — 27. Johnson, S. A., Caldwell, M. J. u. McCall Priest, E.: Circulation, 5 (1957), S. 252. — 28. Jürgens, J.: Dtsch. med. Wschr., 21 (1959), S. 973. — 29. Kautzsch, E.: Dtsch. med. Wschr., 46 (1956), S. 1846. — 30. Keller, R.: Praxis, 42 (1953), S. 12. — 31. Keller, R.: Medizinische, 50 (1957), S. 1860. — 32. Knick, B.: Ärztl. Wschr. (1957), S. 1145. — 33. Kranz, H.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 789. — 34. Kresbach, E. u. Stepan, K. M.: Wien. med. Wschr. (1958), S. 86. — 35. Larrieu, M. J.: Vie méd., 38 (1957), S. 1533. — 36. Lee, K. T. u. O'Neal, R. M.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 555. — 37. Lewin, W., Bloomberg, B. M. u. Mrost, I.: J. clin. Path., 10 (1957), S. 351. — 38. Loeliger, A.: Schweiz. med. Wschr., 26 (1958), S. 639. — 39. Manchester, B.: Ann. Int. Med., 47 (1957), S. 1202. — 40. Marx, R.: Arzneimittel-Forsch., 6 (1956), S. 11. — 41. Marx, R.: Internist, 1 (1960), S. 22. — 42. McDewitt, E., Carter, A. St., Gatje, B. W., Foley, W. T. u. Wright, I. S.: J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 592. — 43. McElfresh, A. E. u. Özge, A.: J. Labor. clin. Med., 49 (1957), S. 753. — 44. Mehl, H.: Med. Klinik, 44 (1958), S. 1911. — 45. Merz, W. R. u. Breitner, J.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 16 (1956), S. 426. — 46. Millikan, C. H., Siekert, R. G. u. Whisnant, J. P.: J. Amer. med. Ass., 166 (1958), S. 587. — 47. Naegeli, Th.: Dtsch. med. Wschr., 12 (1960), S. 457. — 48. Neill, E. C., Moon, R. Y. u. van der Veer, J. B.: Circulation, 15 (1957), S. 713. — 49. Neugebauer, J.: Chirurg, 11 (1956), S. 496. — 50. Newcomb, Th. F.: New England J. Med. (1959), S. 545. — 51. Offergeld, H.: Medizinische, 11 (1959), S. 468. — 52. Olwin, J. H. u. Paul, O.: Surg. etc., 105 (1957), S. 61. — 53. Osten, W.: Ärztl. Wschr., 12 (1957), S. 107. — 54. Perlick, E.: Münch. med. Wschr., 24 (1957), S. 877. — 55. Raab, W.: Medizinische, 1 (1957), S. 1. — 56. Raynaud, P., Bernasconi, P. u. Brochier, M.: Sem. Hôp. Paris (1957), S. 2624. — 57. Raynaud, R., Brochier, M. u. Griguer, P.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, Sér. 4, 73 (1957), S. 587. — 58. Runge, H. u. Hartert, L.: Gynaecologia, 138 (1954), S. 110. — 59. Runge, H. u. Hartert, I.: Münch. med. Wschr., 38 (1958), S. 1416. — 60. Russek, H. I.: J. Amer. Geriat. Soc., 5 (1957), S. 255. — 61. Sartori, C.: Medizinische, 31/32 (1958), S. 1216. — 62. Schild, W.: Medizinische, 47 (1958), S. 1925. — 63. Schwenzer, A. W.: Medizinische, 37 (1958), S. 1421. — 64. Seitz, R. u. Seeberger, E.: Medizinische, 10 (1957), S. 358. — 65. Shapiro, S. u. Ciferri, F. E.: J. Amer. med. Ass., 165 (1957), S. 1377. — 66. Spittel, J. A. u. Siekert, R. G.: Proc. Mayo Clin., 32 (1957), S. 723. — 67. Stamm, H.: Med. Klin. (1957), S. 1970. — 68. Stamm, H. u. Hertig, H.: Schweiz. med. Wschr. (1957), S. 53. — 69. Thies, H. A.: Medizinische, 46 (1956), S. 1650. — 70. Toohey, M.: Brit. Med. J., 5065 (1958), S. 252. — 71. Trautmann, H.: Münch. med. Wschr., 27 (1958), S. 1037. — 72. Tsamboulas, N., Margaronis, K. u. Krikelis, J.: Wien. med. Wschr. (1957), S. 555. — 73. Waaler, B. A.: Acta med. scand., 157 (1957), S. 289. — 74. Ware, A. G. u. Stragnall, R.: Ann. Int. Med., 46 (1957), S. 450. — 75. Wessler, St., Ballon, J. D., Katz, J. H., Ho, C. u. Silver, H.: New Engl. J. Med., 256 (1957), S. 1223. — 76. Wille, P.: Medizinische, 41 (1957), S. 1497. — 77. Wimhöfe, H.: Medizinische, 24 (1957), S. 900. — 78. Worms, R.: Münch. med. Wschr., 35 (1957), S. 1224. — 79. Wright, I. S., zit. nach Raab, W.: Medizinische, 1 (1957), S. 1. — 80. Zukschwerdt, L. u. Thies, H. A.: Dtsch. med. Wschr., 23 (1958), S. 1001.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. O. Strik, Med. Univ.-Poliklinik Würzburg, Klinikstraße 8.

Buchbesprechungen

H. Hellner, R. Nissen und K. Vossschulte: **Lehrbuch der Chirurgie.** Unter Mitarbeit zahlr. Autoren. 2. verb. Aufl., 1112 S., 652 Abb. in 950 Einzeldarst. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959. Preis: Gzl. DM 84,—.

Ref. hatte schon Gelegenheit, die 1. Auflage des vorliegenden Lehrbuches zu besprechen (ds. Wschr. [1957], Nr. 37). Er hat damals dessen große Vorzüge hervorgehoben und einige Verbesserungswünsche geäußert, die inzwischen in die Tat umgesetzt worden sind, so z. B. die Zusammenfassung der Frakturen und Luxationen in einem eigenen Abschnitt, die Erweiterung verschiedener, für die Praxis wichtiger und Kürzung anderer, für die Praxis weniger bedeutsamer Kapitel, die Ergänzung gewisser Schrifttumshinweise u. a. mehr. Darüber hinaus ist der von Wanke verfaßte Beitrag über die Nebennieren zu einem über die endokrinen Organe vervollständigt worden. Die Besprechung der chirurgischen Infektionen hat an Stelle von *Ehlert* Kuntzen (Jena) übernommen. Insgesamt hat das Lehrbuch um gut 50 Seiten und Abbildungen zugenommen, es ist trotzdem nicht unhandlich geworden.

Der große Anklang, den das Werk infolge seiner Qualitäten schon in der 1. Auflage erfahren hat, geht unschwer aus der Tatsache hervor, daß innerhalb Jahresfrist die vorliegende 2. Auflage erforderlich wurde. Sie wird dank der inzwischen erfolgten Verbesserungen und der mustergültigen Ausstattung dem vorliegenden Lehrbuch zahlreiche neue Freunde gewinnen und zu seiner weiteren Verbreitung beitragen. Vor allem Studenten und praktischen Ärzten, aber auch ausgebildeten Fachchirurgen, kann sein Studium wärmstens empfohlen werden.

Oberarzt Dr. med. *M. A. Schmid*,
Krankenhaus München-Schwabing, Chirurg. Abteilung

H. Voss: **Grundriß der normalen Histologie und mikroskopischen Anatomie,** 10. verb. Aufl., 221 S., 206 Abb., 2 farb. Tafeln, G. Thieme Verlag, Leipzig 1959. Preis: Gzl. DM 13,—.

Der in 10. Auflage vorliegende Grundriß hat in Text und Abbildungen einige Verbesserungen und Ergänzungen erfahren. Die Abbildungen zur Histologie der Zähne wurden vermehrt.

Prof. Dr. med. *T. v. Lanz*, München

Otto Abs: **Die Eskimoernährung und ihre gesundheitlichen Auswirkungen** (Klinische Studien, Heft 7). 107 S., 7 Abb., VEB Georg Thieme, Leipzig 1959. Preis: geb. DM 21,50.

Der Autor des interessanten, das Problem der Eskimoernährung in knapper Form und doch gründlich und kritisch behandelnden Büchleins war 5 Jahre als Arzt in Westspitzbergen tätig und wurde dort mit dem Polarmilieu aufs gründlichste vertraut. Obwohl er dortselbst das Leben der Eskimos nicht kennenlernen konnte, da es dort niemals Eskimo gab, bekam er in seinem Wirkungskreis viel über deren Leben und ihre Ernährung zu hören. Nach A. Höygaard trifft die Bezeichnung „Eskimo" nur für die von diesem Forscher untersuchte subarktische Gruppe des Angmagssalidistriktes zu. Die Tatsache, daß in der deutschen Literatur über das Leben der Eskimos sehr viel Unrichtiges zu lesen ist, war für den Verf. Anlaß zu gründlichem Studium der vorwiegend von *Höygaard* Ende der 30er und von *G. M. Brown* Anfang der 50er Jahre verfaßten Arbeiten, neben denen auch die von *K. Rodahl* und *A. Bertelsen* besonders zu berücksichtigen waren.

Was bei der Analyse der Ernährung der primitiven Eskimos besonders auffiel, war die Feststellung, daß das Verhältnis der einzelnen Kalorienträger zueinander und damit der Kaloriengehalt der Nahrung einem ständigen Wechsel unterworfen war — im Gegensatz zur Kost in den „Kulturländern". Vielfach wird der Energiebedarf je zur Hälfte aus Eiweiß und Fett gedeckt, wobei die Kohlenhydrate ganz zurücktreten — bis auf 20 g pro Tag! Die Eiweißaufnahme kann bis auf 348 g, die Fettzufuhr bis auf 169 g steigen. Hier soll sofort bemerkt werden, daß das Fett der Meerestiere sehr reich an ungesättigten Fettsäuren ist, und wenn wir bei der Entstehung der Arteriosklerose der Aufnahme von großen Mengen Fett mit einem geringen Gehalt an ungesättigten Fetten einen bedeutenden Einfluß zuschreiben, so sei hier gleich festgestellt, daß die Arteriosklerose bei den Eskimos nicht häufiger gefunden wird als etwa in Europa.

Bemerkenswert für die Ernährung der Eskimos ist weiter, daß ihnen keine Tiermilch zur Verfügung steht und daß sie kein Kochsalz zur Würzung der Speisen verwenden.

Wichtig ist weiter, daß der Kaloriengehalt der Nahrung nicht besonders hoch ist — um ca. 2500 — und daß es Zeiten mit starker Beschränkung der Nahrungsmittel und auch des Hungers gibt. Da die Eskimofrauen ihre Kinder bis ins 3. Lebensjahr stillen und in Hungerszeiten die Brust versiegt, sterben viele Kinder der ersten Lebensjahre, da es für sie keine Nahrung gibt, die sie vertragen.

Der Gehalt der Eskimokost an Vitaminen ist sehr unterschiedlich. Die Vitamin-C-Zufuhr erreicht vielfach nicht mehr als ca. 36 mg (die ihnen im Pansen der erlegten Tiere, in deren Lebern, im Frühling und Sommer in Pflanzen, Beeren und Algen zur Verfügung stehen. Das beste Mittel zur Verhütung des Skorbuts ist für die Eskimos seit Urzeiten die Epidermis der Wale. B-Vitamine nehmen sie wohl in ausreichender Form auf. Bezüglich der Vitamine A und D besteht ein erheblicher Überschuß, besonders bezüglich des Vitamins A, von dem zeitweise das 20fache von dem aufgenommen wird, was wir als Wert für den täglichen Bedarf annehmen. Im Zusammenhang hiermit wird die Hypervitaminose eingehend erörtert. Die Leber des Eisbären und der Bartrobbe mit ihrem ungeheuer großen Gehalt an Vitamin A (die selbst bei Genuß mäßiger Mengen eine schwere A-Hypervitaminose hervorruft) galt den Eskimos schon lange als giftig.

Der Gehalt der Eskimokost an Kalzium ist verhältnismäßig gering, doch kommt es wegen der reichlichen Zufuhr von Vitamin D nicht zu Mangelerscheinungen.

Die Zahnkaries, von der die Eskimos bei ihrer bodenständigen Ernährung praktisch früher völlig frei waren, nahm in dem Maße in den letzten Jahrzehnten zu, in welchem Nahrungsmittel aus den „zivilisierten" Ländern eingeführt wurden. Die Ärzte, die das Gesundheitsproblem bei den Eskimos seit Jahrzehnten studieren, sprechen von einer Verschlechterung der Konstitution mit zunehmender Zivilisation. In diesem Sinne äußerte sich auch der bekannte Erforscher der Zahnkaries, der Amerikaner *W. A. Price*.

Das Büchlein enthält noch eine Fülle wichtiger Details, die im Schrifttum sonst kaum zu finden sind; so z. B. Angaben über den Gehalt von Walspeckölen an ungesättigten Fettsäuren, die der Autor dem durch seine Arbeiten auf diesem Gebiet allgemein bekannten Chemiker *H. P. Kaufmann* verdankt.

So bringt das kleine, anspruchslose Büchlein eine Fülle von Erkenntnissen und Daten, die jedem Ernährungsforscher willkommen sein werden.

Prof. Dr. med. *Wilhelm Stepp*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Oberhessische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde Medizinische Abteilung Gießen

Sitzung am 23. Februar 1960

W. Knoth, Gießen: **Neuere Erkenntnisse über Pemphigus und andere blasenbildende Dermatosen.**

Nach eingehender Schilderung der früheren Auffassungen über Pemphigus vulgaris und Dermatitis herpetiformis *Duhring* wird darauf hingewiesen, daß trotz der Veröffentlichungen von *Civatte, Tzanck* u. *Touraine* auch heute noch der klinische und histologische Befund der genannten Erkrankungen unterschiedlich bewertet wird. Historisch gesehen dürfte es von Interesse sein, daß bereits 1916 *Jesionek* auf die primäre Alteration epidermaler Gebilde beim Pemphigus ohne Beteiligung des Bindegewebes und damit auf die fundamentalen Unterschiede gegenüber der *Duhring*schen Erkrankung aufmerksam machte.

Auf Grund klinischer, mehrfacher histologischer, zytologischer und katamnestischer Untersuchungen von insgesamt 12 Pemphigus-vulgaris- und Pemphigus-erythematosus- sowie 25 Dermatitis-herpetiformis-*Duhring*-Kranker werden an Hand von makro- und mikroskopischen Farbdiapositiven die differentialdiagnostisch wichtigsten Befunde demonstriert. Die Ergebnisse der Untersuchungen konnten wie folgt zusammengefaßt werden:

Die Pemphigus-vulgaris-Gruppe einschließlich des Typs von *Senear* u. *Usher* ist klinisch nicht immer, histologisch jedoch stets von der Dermatitis herpetiformis *Duhring* zu unterscheiden. Die Untersuchungsergebnisse der französischen dermatologischen Schule werden bestätigt. Akantholyse, Desmolyse-Desmorrhexis, intraepidermale-suprabasale Blasenbildung und sogenannte *Tzanck*-Zellen sind kennzeichnend. Die *Duhring*sche Krankheit geht nie in einen echten Pemphigus über, allerdings müssen wir heute auch schwere, prognostisch dubiöse Verlaufsformen der Dermatitis herpetiformis anerkennen. Auf den sog. Parapemphigus der alten Leute wird in diesem Zusammenhang eingegangen. Die exsudativentzündlichen Vorgänge im oberen Korium stehen beim Morbus *Duhring* am Anfang aller Veränderungen. Das Vordringen des Ödems als Blase in den Papillarkörper oder nach Einwühlen in die Epidermis kann, besonders bei Randschnitten, zu histologischer Fehldeutung der Blasenarchitektonik führen. Während die Ätiologie des Pemphigus vulgaris noch ungeklärt ist, dürfte die Dermatitis herpetiformis *Duhring* zur Gruppe der allergischen Krankheiten gehören. Mit der Jod-Probe ist nur eine der möglichen, heute seltener positiven Provokationsmethoden genannt. Medikamentöse Allergene oder andere exogene substantielle Allergene, aber auch Autoallergene sollten in Zukunft beachtet und möglichst klinisch oder serologisch festgestellt werden. Ein Patient, der nach Röntgenbestrahlung einer Lymphogranulomatosis maligna *Paltauf-Sternberg* der Leistenlymphknoten eine symptomatische Dermatitis herpetiformis *Duhring* bekam, wird als Beispiel der Wirkung von Autoallergenen nach Granulomzerfall demonstriert.

Die Beobachtung von 3 Kranken mit einer z. T. an eine Dermatitis herpetiformis *Duhring* erinnernden subkornealen Pustulosis gab Veranlassung, auf diese erst seit 1956 durch *Sneddon* u. *Wilkinson* bekanntgewordene Erkrankung hinzuweisen und das klinische und histologische Bild zu besprechen. Auf den Fall von *Hellier* mit Übergang eines Pustularbakterids *Andrews* der Füße in einen subkornealen Morbus *Sneddon-Wilkinson* wird bei der Besprechung der Ätiologie besonders aufmerksam gemacht. Nach Behandlung mit Tetracyclinen wurden die eigenen Patienten erscheinungsfrei.

H. Lapp, Gießen: **Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die postischämische akute Nephrose.**

Die Unterbrechung der Nierendurchblutung bei der Ratte für nur 10 Minuten hinterläßt noch keine lichtmikroskopisch faßbaren Strukturschäden, erzeugt aber eine Ausscheidungsstörung, die mit derjenigen der menschlichen Schockniere verglichen werden kann, nämlich eine Anurie und Oligurie bei Hyposthenurie mit Übergang in eine Polyurie. Elektronenmikroskopisch lassen sich während der verschiedenen Phasen schwere und charakteristische Veränderungen der Ultrastruktur an den einzelnen Abschnitten des Nephrons nachweisen.

1. In der postischämischen anurischen Phase ist das Zytoplasma des viszeralen Kapselepithels mit seinen Trabekeln und Füßchen stark geschwollen, der labyrinthartige Kapselraum hochgradig eingeengt. Die Glomerulumkapillaren enthalten zu dieser Zeit Plasma und Erythrozyten im normalen Verhältnis. In der polyurischen Phase sind die Deckzellen abgeschwollen und hat der Kapselraum wieder sein ursprüngliches Fassungsvermögen.

2. Die Unterbrechung der O_2-Zufuhr für nur 10 Minuten hat eine sofortige maximale Schwellung der Mitochondrien der Hauptstückepithelien und aller anderen Epithelien des Nephrons zur Folge. Das bedeutet eine völlige Lähmung der energieliefernden Aerobiose. Die Zellen können ihren onkotischen Druck gegen das extrazelluläre Milieu nicht mehr halten und Wasser strömt in die Zelle ein, führt zu einer diffusen Einwässerung des Zytoplasmas.

3. Schon nach der erstaunlich kurzen Zeit von 1 Stunde nach Lösung der Ligatur sind die Mitochondrien wiederhergestellt. Erst jetzt wird das diffus im Grundplasma verteilte Wasser in Hohlräumen gesammelt, die durch eine Begrenzungsmembran gegen das übrige Zytoplasma abgedichtet sind. Aus der diffusen Einwässerung ist eine vesikuläre Zellschwellung geworden. Dehydrierung des Grundplasmas und Abscheidung des Wassers in wahrscheinlich präformierte Räume des endoplasmatischen Retikulums waren bei unserer Versuchsanordnung nach 36 Stunden in den Haupt- und Mittelstückepithelien noch nicht abgeschlossen.

4. Im Mark wirkt sich die Kreislaufunterbrechung in zweierlei Hinsicht aus: Erstens kommt in den *Henle*schen Schleifen die Flüssigkeitssäule zum Stillstand, das im Gegenstrom errichtete Konzentrationsgefälle bricht zusammen. Flüssigkeit niederer Ionenkonzentration strömt von der Markrindengrenze her papillenwärts. Zweitens bewirkt der eintretende Sauerstoffmangel eine Schwellung der Mitochondrien und damit die Lähmung einer jeglichen aktiven Zelleistung. Der sehr hohe intrazelluläre osmotische und onkotische Druck läßt große Mengen des in den Kanälen reichlich vorhandenen Wassers einströmen. Die diffuse Einwässerung der Schleifen- und Sammelrohrepithelien erreicht extreme Ausmaße, so daß die Lumina fast zugeschwollen sind. Auch das hypertone Interstitium nimmt Wasser auf. Dehydrierung des Zytoplasmas, vakuoläre Abscheidung und Abtransport des Wassers erfolgen schneller als in den Epithelien der Rindenkanälchen. Nach 36 Stunden, d. h. bereits in der polyurischen Phase, ist im Mark Restitutio ad integrum der Ultrastruktur erreicht.

H. K. Ohnacker, Gießen: **Die Anwendung des Pappenheimausstriches auf den Meerschweinchenhoden.**

Ausstriche aus Meerschweinchenhoden wurden nach *Pappenheim* wie ein Blutbild gefärbt. Im Ausstrich liegen manchmal bis zu 10 Hodenzellen gleicher Art in kleinen Häufchen beieinander. Dies hängt mit der besonderen Anordnung der Zellen der spermatogenetischen Reihe innerhalb der Hodenkanälchen in sog. „Phasen" zusammen. Isolierte Zellstreifen im Ausstrich von 300 bis 1500 μ Breite weisen weiter daraufhin, daß der Zellgehalt der etwa 200 μ im Durchmesser messenden Hodenkanälchen dazu neigt, im Zusammenhang auszufließen. Nicht alle Zellen, die im histologischen Schnitt nachweisbar sind, konnten im Ausstrich wiedergefunden werden. (Plasmaverlust, relative Seltenheit einzelner Zellformen.) Zur Identifizierung der Zellen im Ausstrich stehen zur Verfügung: Die Kerngröße, die

Chromatinbeschaffenheit, die beim Meerschweinchen großen Perforatorien der Kopfkappen und ihre Vorstufen. Die PAS-positive Substanz der beiden letztgenannten Gebilde ist nach *Pappenheim* überhaupt nicht färbbar und erscheint deshalb farblos, glasig durchscheinend. Es können unterschieden und im Ausstrich mit relativer Häufigkeit wiedergefunden werden: nackte *Sertoli*zellkerne, Spermatozyten, Mitoseformen, Spermatiden mit verschiedener Entwicklung der Perforatorien, reife Spermien. — Krankhafte Riesenzellformen unterscheiden sich im Ausstrich deutlich als Spermatiden- und Spermatozyten-Riesenzellen.

(Selbstberichte)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 29. Januar 1960

A. Riccabona: **Ein bemerkenswerter Fall von Larynxpapillom.**

Solange die Ätiologie einer Erkrankung unbekannt ist, geht die Therapie keinen sicheren Weg. Dies gilt auch heute noch immer für die Larynxpapillomatose. Während wir beim Erwachsenen mit der Abtragung und der nachfolgenden Röntgen- oder Radiumbestrahlung, wie ich das vor mehr als 10 Jahren angegeben habe, zufriedenstellende Erfolge haben, ist die Therapie der Larynxpapillomatose bei Kindern noch immer sehr problematisch. Nach kurzem Eingehen auf die üblichen therapeutischen Vorschläge wird aufgezeigt, daß die Verabreichung von hohen Röntgendosen auf den Kehlkopf im Kindesalter auch schwere Folgen haben kann. Da in der Literatur wohl immer die Warnung vor hohen Röntgendosen ausgesprochen wird, Erfahrungen aber nicht mitgeteilt werden, wird ein Fall vorgestellt, bei dem, nachdem vorher 250 mg Radium, 1 Jahr später 1350 r und 3 Monate später 4000 r verabreicht wurden, eine Perichondritis aufgetreten ist. Diese hat schließlich zur Obliteration des Kehlkopfes und zur Zerstörung der Knorpel geführt, so daß die Totalexstirpation des Kehlkopfes notwendig wurde. Da aber durch die Veränderung am Ringknorpel eine Fistel und später eine Stenose am Ösophagusmund entstanden war, war schließlich ein plastischer Ersatz dieses Ösophagusstückes notwendig, nachdem die Resektion der Stenose und Anastomose erfolglos geblieben waren.

H. Bruck u. G. Salzer: **Rollappenplastik bei Ösophagusstenose.**

Bei einem jetzt 15j. Patienten waren schon mit 8 Jahren Larynxpapillome aufgetreten, die, da sich eine intensive Röntgenbestrahlung und eine konservative Operation als ungenügend erwiesen, die totale Laryngektomie notwendig machten. In der Folge kam es dann auch noch zu einer Ösophagusstenose im Halsbereich, die eine Gastrostomie erforderte. Der Versuch, durch eine lokale Plastik die anfänglich sehr kurze Stenose zu beseitigen, schlug fehl und schon nach 3 Monaten war die Speiseröhre praktisch wieder völlig verschlossen. Die übliche Ösophagusplastik durch einen lokalen Hautschlauch erschien nicht möglich, da 1. das in Frage kommende Gebiet schon von zahlreichen Narben früherer Eingriffe durchsetzt und durch die intensive Bestrahlung noch zusätzlich geschädigt war und 2. in seiner Mitte eine stricknadelstarke Fistel in die Tiefe führte. Um dem Patienten die Unannehmlichkeiten und Beschwerden eines großen Ösophago- und Pharyngostomas zu ersparen und die Gefahr einer Aspiration durch das unmittelbar benachbarte Tracheostoma zu vermeiden, tauchte der Gedanke auf, das Ersatzstück der Speiseröhre zuerst außen zu bilden und dann in einem Akt nach Resektion der Stenose in den Defekt einzupflanzen. Zu diesem Zweck wurde ein 10×12 cm messender invertierter Rollappen li. infraklavikulär gebildet, dessen Innenfläche die umgeschlagene Haut und dessen Außenfläche ein *Thiersch*lappen bildeten. Dieser Lappen wurde dann mit seiner Längskante an einem sekundär gebildeten 10×15 cm messenden und auf ihm senkrecht stehenden normalen Rollappen verbunden, der als „Trägerlappen" gedacht war. Nach völliger Bildung dieser Lappenkombination wurde die Stenose der Speiseröhre reseziert und in den ca. 9 cm langen Defekt der invertierte Hautschlauch eingesetzt, der zu seiner Ernährung am Trägerlappen hängenblieb. In einer letzten Operation wurde dann noch der Trägerlappen durchtrennt und die Hautwunde, durch die er in die Tiefe geführt hatte, verschlossen. Wir können heute den Patienten 1 Jahr nach der letzten Operation vorstellen. Er kann durch seinen neuen Ösophagus alles schlucken, ist völlig beschwerde- und rezidivfrei und hat in den letzten 14 Monaten, seitdem er wieder normal essen kann, 35 kg zugenommen.

Aussprache: A. Wiedmann: Die Zahl der Strahlenschäden, die durch falsche Indikationen und leichtfertige Dosierung zustande kommen, ist erschreckend. Die Rö-Behandlung ist in allen Fällen abzulehnen, bei denen durch eine andere, weniger differente Therapie der gleiche Erfolg erzielt werden kann.

St. Wuketich: Wenn von *Riccabona* erwähnt wurde, daß die Ätiologie der Larynxpapillomatose noch ungeklärt ist, so möchte ich doch daran erinnern, daß von *Meessen* und *Schulz* in den Zellen des Larynxpapilloms elektronenoptisch ein Virus nachgewiesen wurde und daß die Larynxpapillome wohl Virustumoren darstellen. Die Larynxpapillome verhalten sich ja auch biologisch ganz anders als autonome Tumoren.

L. Bablik: Wir haben an der I. Ohrenklinik mit der Tetracyclinbehandlung der Larynxpapillome (wie kürzlich publiziert) gute Erfolge erzielen können. Allerdings muß die Behandlung mit ausreichender Dosierung und lange genug fortgesetzt werden.

Schußwort: A. Riccabona: Beim internationalen Kongreß in Washington 1957 wurde die Virusgenese für die Papillomatose abgelehnt. Damals wurde eher eine A-Avitaminose angenommen und darauf hingewiesen, daß die Umgebung von Rindern vielleicht eine Rolle spiele. Jedenfalls wurde vor zu intensiver Tetracylinbehandlung gewarnt, da sie nicht sicher Erfolge bringt, besonders aber im Darm Schäden setzt.

M. Staehelin (Basel, a. G.): **Chemische Beeinflussung der Virusaktivität.** Es wird über Untersuchungen berichtet, die am Modell des Tabakmosaikvirus zeigen, daß die Inaktivierung eines Virus auf einer chemischen Veränderung der Nukleinsäure beruht, die sich im Innern des Virus befindet. Ausschlaggebend für die meisten virusinaktivierenden Stoffe ist die Schwierigkeit, durch die Eiweißhülle ins Innere des Virus zur Nukleinsäure vorzudringen. Bei der Reaktion eines intakten Virus mit einem intaktivierenden Stoff, bspw. bei der Formaldehydinaktivierung eines Virus zur Vakzinebehandlung, wird aber auch das Eiweiß verändert, wodurch die antigenen Eigenschaften des Virus abgeschwächt werden. Einige Mechanismen werden diskutiert, die eine chemische Veränderung der Nukleinsäure ohne Beteiligung des Eiweiß ermöglichen und die Wirkung dieser Reaktionen auf die biologische Aktivität besprochen.

W. Denk fragt den Vortragenden, ob die am Tabakmosaikvirus erhobenen Befunde für alle Viren gelten oder für das erstere spezifisch sind. Bei den karzinogenen Viren ist ebenfalls nach neueren Untersuchungen die Nukleinsäure der aktivierende Faktor.

Schlußwort: M. Staehelin: Die Resultate können vorderhand nicht ohne weiteres auf andere Viren übertragen werden, sondern müssen von Virus zu Virus geprüft werden.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Neues aus der Arbeitsmedizin

In Mailand fanden dieser Tage (12. mit 14. 6.) beachtliche Veranstaltungen statt, die besonders in Westdeutschland beachtet werden mögen, wo die „Arbeitsmedizin" bekanntlich wenig geschätzt ist. Zuerst konnte die wohlbekannte Universitäts-Klinik für Arbeitsmedizin in Mailand (Leiter: Prof. Dr. *Vigliani*) ihr 50jähriges Bestehen feiern, in Anwesenheit höchster Vertreter von Staat, Wissenschaft und Wirtschaft. Als Jubiläumsgabe war ein neuer großer Hörsaal mit modernsten technischen Einrichtungen übergeben worden. — Anschließend erfolgte die feierliche Einweihung des Neubaues des Arbeitsmedizinischen Universitäts-Institutes in Pavia, wo Prof. Dr. *Maugeri* seit 1956 den Lehrstuhl innehat. Es handelt sich um ein aus zwei stattlichen Gebäudeteilen bestehendes und bestens ausgestattetes Institut für Forschung und Klinik. — Anschließend fand in Mailand noch ein internationales Symposium statt, bei welchem zunächst im kleinen Kreise (von Referenten aus England, Holland, Deutschland, Italien) über die Byssinose und verwandte Krankheiten durch vegetabilische Stäube gesprochen wurde. In den beiden folgenden Tagen fand eine von den medizinischen Beratern der Montan-Union unter Zuziehung einiger anderer internationaler Sachverständiger veranstaltete Diskussion über Grundlagen der Silikose-Forschung statt. — Schließlich folgte noch im engsten internationalen Kreis eine Konferenz über Verbesserung des Bleibenzins. — Der Präsident der Ständigen Internationalen Kommission für Arbeitsmedizin (Prof. *Forssman*) benützte die Anwesenheit der Präsidiumsmitglieder verschiedener Länder zur Vorbereitung des im Juli 1960 in New York stattfindenden 13. Internationalen Kongresses für Arbeitsmedizin.

F. K.

Mitteilungen des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung

Der sog. „Immunologische Krebstest nach Makari", welcher auf dem Prinzip der Sensibilisierung des Meerschweinchenuterus mittels bestimmter Proteinfraktionen aus menschlichen Tumoren beruht, hat sich auf Grund englischer und deutscher Nachuntersuchungen als nicht zuverlässig erwiesen. Der Test muß daher als für die klinische Routinediagnostik nicht geeignet angesehen werden. Prof. Dr. Dr. h. c. *H. A. Gottron*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Moribunde nicht um jeden Preis am Leben zu erhalten forderte der anglikanische Bischof von Exeter (England), *Robert Mortimer*, die britischen Ärzte auf. Diese sollten bei ihrer Behandlung, insbes. alter Pat., zwar dem Gebot „Du sollst nicht töten" folgen, aber die Mittel der modernen Medizin, den Tod hinauszuzögern, nur in solchen Fällen anwenden, bei denen berechtigte Hoffnung auf Wiedergenesung oder auf vermehrtes Wohlbefinden des Pat. bestehe. „Alte Leute den Erschwernissen einer gefährlichen Operation zu unterwerfen oder sie durch Spritzen am Leben zu erhalten, kann moralisch falsch sein", erklärte der 57j. Bischof.

— Entzündliche (allergische?) Augenreaktionen können beim Ausblasen elektrischer Rasierapparate durch Haarfragmente oder pulverisierte Hautpartikel entstehen (wie dies auch nach dem Kämmen und Haarebürsten vorkommen kann). Nase, Mund und Lungen werden evtl. auch betroffen, wie *R. St. C. Ison* im Lancet (1960/I), S. 285, mitteilt.

— Auto und Studium: Nach einer Statistik der Belmont-Universität in Kalifornien verfügt keiner der Studenten, die Semesterexamina mit Auszeichnung bestanden haben, über ein eigenes Auto. Der Prozentsatz der Autobesitzer unter den Studenten steigt mit Verschlechterung der Note.

— Polio-Schutzimpfung vor dem Parlament. Die Bundesregierung will den Gesundheitsbehörden empfehlen, auch weiterhin die Kinderlähmungsimpfung nach der Methode des amerikanischen Prof. *Salk* zu propagieren. Dies teilte sie auf eine Anfrage der FDP mit. Die FDP wollte wissen, ob in der Bundesrepublik Impfungen gegen Kinderlähmung mit sog. Lebend-Vakzinen vorgenommen würden. In Berlin haben sich unlängst rund 270 000 Personen auf Empfehlung der Gesundheitsverwaltung nach der in Amerika neu entwickelten Methode mit Lebend-Vakzinen gegen Kinderlähmung immunisieren lassen. Wie die Regierung mitteilte, ist das Bundesgesundheits a m t beauftragt worden, über die neue Methode Bericht zu erstatten. Der Bundesgesundheits r a t soll dann ein Gutachten darüber anfertigen. Solange aber noch nicht feststehe, daß die Lebend-Vakzine dem *Salk*-Impfstoff eindeutig überlegen ist, soll in der Bundesrepublik *Salk*-Impfstoff verwendet werden.

— Anläßlich des 50. Jahrestages des Todes von Robert Koch wurde am 27. 5. 1960 folgenden Wissenschaftlern die von der Robert-Koch-Stiftung verliehene Robert-Koch-Medaille durch Bundesminister Dr. von Merkatz überreicht: Prof. Dr. Hugo Braun, München, Prof. Dr. René Dubos, New York, Prof. Dr. Toshiaki Ebina, Sendai/Japan, Prof. Dr. Ludwig Heilmeyer, Freiburg, Prof. Dr. Franz Redeker, Godesberg-Mehlem, Prof. Dr. Josef Tomcsik, Basel. Anschließend fand vom 30. 5. bis zum 2. 6. 1960 im Robert-Koch-Institut in Berlin eine wissenschaftliche Woche statt. Die Wissenschaftler des Robert-Koch-Institutes trugen Themen aus Arbeitsgebieten der Bakteriologie, Biochemie, Blutgruppenserologie, Tuberkulose, Virologie, Chemie der Desinfektionsmittel und Parasitologie vor.

— Dr. med. D. G. R. Findeisen, Oberarzt an der Univ.-Klinik für Physikalische Therapie der Charité Berlin, wurde zum Korrespondierenden Mitglied der Tschechoslowakischen Gesellschaft für Allergieforschung und der Ärztegesellschaft J. E. Purkyně der ČSR ernannt. Außerdem wurde er in das Herausgeberkollegium der südamerikanischen Fachzeitschrift „Alergia" gewählt.

Hochschulnachrichten: Freiburg i. Br.: Prof. Dr. med. Fritz Zöllner, Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, wurde zum Ehrenmitglied der Indischen Hals-Nasen-Ohren-Gesellschaft in Bombay und der Japanischen Gesellschaft der Hals-Nasen-Ohren-Ärzte ernannt. — Der o. Prof. an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, Dr. med, Fritz Hahn, wurde zum o. Prof. in der Medizinischen Fakultät Freiburg ernannt. Gleichzeitig ist ihm der freie o. Lehrstuhl für Pharmakologie daselbst übertragen worden.

Göttingen: Prof. Dr. Hermann Frenzel, Direktor der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, ist anläßlich des 400jährigen Universitätsjubiläums in Lille zum Ehrendoktor der Universität Lille ernannt worden.

Magdeburg: Zum Prof. mit Lehrauftrag für Röntgenologie und Strahlenheilkunde wurde an die Medizinische Akademie berufen der bisherige Dozent an der Karl-Marx-Universität Leipzig, Dozent Dr. med. habil. Adolf Morczek. — Zum Dozenten für Innere Medizin wurde der Oberarzt an der Medizinischen Klinik, Dr. med. habil. Heinz Trenckmann, zum Dozenten für Orthopädie der Facharzt für Orthopädie, Dr. med. habil. Bernhard Blencke aus Magdeburg, ernannt.

Tübingen: Dr. med. Gerd Grießer, Chirurgische Universitätsklinik, habilitierte sich für Chirurgie und wurde zum Doz. ernannt. — Dr. med. Karl Michael Bauer, Chirurgische Universitätsklinik, habilitierte sich für Urologie und wurde zum Doz. ernannt.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr Hans Spatz und Doz Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; **Postsparkassenkonto:** Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.